

Adam Galkovski

**Promjena početnog antiretrovirusnog
liječenja u osoba zaraženih HIV-om liječenih
u Hrvatskoj u razdoblju od 2012. do 2016.**

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Klinici za infektivne bolesti “Fran Mihaljević” pod stručnim vodstvom prof. dr. sc. Josipa Begovca i suvodi-
teljstvom doc. dr. sc. Maje Ortner Hadžiabdić.

Zahvaljujem prof. dr. sc. Josipu Begovcu na pruženoj prilici za rad na ovoj temi i svom trudu i vremenu koji je uložio u izradu ovog diplomskog rada. Također zahva-
ljujem doc. dr. sc. Maji Ortner Hadžiabdić na pruženoj podršci za izradu. Na kraju zahvaljujem obitelji i prijateljima na podršci u pisanju.

Kratice korištene u diplomskom radu

HIV	virus humane imunodeficijencije (<i>eng. human immunodeficiency virus</i>)
SIV	virus majmunske imunodeficijencije (<i>eng. simian immunodeficiency virus</i>)
AIDS	sindrom stečene imunodeficijencije (<i>eng. acquired immunodeficiency syndrome</i>)
RNK	ribonukleinska kiselina
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
RT	reverzna transkriptaza
kb	kilobaza
CMV	citomagalovirus
CSF	cerebrospinalni likvor (<i>eng. cerebrospinal fluid</i>)
CNS	središnji živčani sustav (<i>eng. central nervous system</i>)
GI	gastrointestinalno
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija
MSM	muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima
IDU	intravenska primjena droga (<i>eng. intravenous drug use</i>)
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
ART	antiretrovirusna terapija
HAART	antiretrovirusna terapije visoke aktivnosti (<i>eng. highly active antiretroviral therapy</i>)
NRTI	nukleotidni (nukleozidni) inhibitori reverzne transkriptaze
NNRTI	nenukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze
PI	inhibitori proteaze

II inhibitori integreze

ABC abakavir

ddI didanozin

FTC emtricitabin

3TC lamivudin

d4T stavudin

TDF tenofovir

ddC zalcitabin

ZDV zidovudin

DLV delavirdin

EFV efavirenz

ETV etravirin

NVP nevirapin

RVP rilpivirin

ATV atazanavir

DRV darunavir

FPV fosamprenavir

APV amprenavir

IDV indinavir

LPV lopinavir

NFV nelfinavir

RTV ritonavir

COBI kobicistat

SQV	sakvinavir
TPV	tipranavir
RAL	raltegravir
EVG	elvitegravir
DVG	dolutegravir
T-20	enfurvirtid
MVC	maravirok

Sadržaj

1	Uvod	1
1.1	HIV	1
1.2	Tijek infekcije i AIDS	1
1.3	Epidemiologija HIV/AIDS-a u Hrvatskoj	2
1.4	Antiretroviralni lijekovi	3
2	Obrazloženje teme	14
3	Materijali i metode	15
4	Rezultati i rasprava	17
4.1	Rezultati	17
4.1.1	Osnovni podaci ispitanika i ishodi s obzirom na ART režim i nukleozidnu osnovu	17
4.1.2	Kaplan-Meierove krivulje	20
4.1.3	Razlozi promjene	27
4.1.4	Multivarijatna analiza	28
4.2	Rasprava	32
4.2.1	Interpretacija rezultata	32
4.2.2	Prednosti i nedostaci istraživanja	34
5	Zaključci	35
6	Literatura	36
7	Sažetak/Summary	39
7.1	Sažetak	39
7.2	Summary	40
8	Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documantation card	

1 Uvod

1.1 HIV

Virus humane imunodeficijencije (HIV) je retrovirus koji uzrokuje infekciju u ljudi. Postoje dva tipa – HIV-1 i HIV-2 koji su svaki evoluirali od različitog virusa majmunske imunodeficijencije (SIV). Epidemija oba virusa se pojavila u krajem 20. stoljeća, HIV-1 je odgovoran za pandemiju, dok je epidemija HIV-2 većinom zastupljena u zapadnoj Africi. HIV je retrovirus koji se sastoji od ovojnice, kapside u kojoj se nalaze proteini i dvije molekule RNK. Genom je malen (oko 9,3 kb) i podijeljen je na tri glavne regije: gag, pol i env. Virion također sadrži i proteine važne za replikaciju virusa: reverznu transkriptazu (RT), o DNK ovisnu DNK polimerazu, integrazu i proteazu. Na ovojnici se nalaze glikoproteini od kojih je najvažniji gp41 (koji je važan za fuziju virusa sa stanicom) i gp120 koji je ključan za vezanje virusa na CD4 receptore preko kojih ulazi u stanicu. Budući da se CD4 receptori nalaze na CD4+ T limfocitima i nekim makrofazima, te su stanice glavna meta virusa. Uz prisustvo CD4 receptora, HIV za ulazak treba i kemokinski ko-receptor CCR5 ili CXCR4. Zbog potrebe za CCR5 ko-receptorom, neki ljudi posjeduju imunost na HIV infekciju jer imaju mutacije u tom receptoru koje ga čine defektnim, ali onemogućavaju vezanje HIV-a. Nakon fuzije sa stanicom i ulaska virusa u stanicu RT prepisuje RNK u DNK procesom reverzne transkripcije, a o DNK ovisna DNK polimeraza na temelju tog DNK kalupa stvara dvolančanu DNK (provirus) koja se transportira u jezgru te se posredstvom integraze inkorporira u DNK stanice domaćina. Smatra se da je ta integracija ključna za razvoj latentne HIV infekcije (Kudesia i Wreghitt, 2009.).

1.2 *Tijek infekcije i AIDS*

Kratko nakon HIV infekcije javlja se veliki skok u viremiji, te se kod nekih javljaju simptomi kao što su bolest nalik gripi ili limfadenopatija. Nakon početne visoke viremije, domaćinov imunološki sustav u nekoj mjeri uspije uspostaviti kontrolu nad replikacijom virusa te se javlja asimptomatski period koji, bez intervencije lijekovima, obično traje 8-10 godina, ali ovisno o karakteristikama domaćina i virusa može trajati značajno kraće ili duže. Unatoč odgovorima imunološkog sustava, infekcija perzistira zbog nekoliko razloga: protutijela protiv gp120 i gp41 teško se vežu za virione

zbog malog broja na ovojnici viriona, HIV ubija ključne stanice imunološkog sustava (CD4+ T limfocite i makrofage). Postoje dokazi da dijelovi HIV-a induciraju apoptozu u neinficiranim CD4+ T limfocitima, mutiranje virusa proizvodi sojeve koji nisu prepoznati od do tada stvorenih protutijela i T limfocita te je u latentno inficiranim stanicama virus zaštićen od imunološkog sustava (McCance i Huether, 2010.).

S vremenom se broj CD4+ limfocita smanjuje sa razina prije infekcije (prosječno 800-1000 stanica po μl na ispod 200 st/ μl , što je razina koja je dijagnostički marker AIDS-a. Zbog deplecije imunskih stanica, javljaju se brojne oportunističke infekcije i maligne bolesti koje su karakteristične za AIDS te se nazivaju AIDS definirajuće bolesti. One uključuju bakterijske infekcije (tuberkulozu (*Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium avium complex*), nokardiozu), gljivične infekcije (kandidijaza, kriptokokoza, kokcidioza, histoplazmoza, *Pneumocystis jirovecii*), parazitske infekcije (toksoplazmoza, kriptosporidioza), maligne bolesti većinom uzrokovane virusima (Kaposijev sarkom, limfomi uzrokovani Epstein-Barr virusom, non-Hodgkin limfomi, karcinom vrata grlića maternice ili maternice, primarni limfom mozga), virusne infekcije (CMV infekcije, Herpes simplex infekcije, Varicella-zoster infekcije, progresivna fokalna leukoencefalopatija). Također se javljaju stanja aseptičnog meningitisa, HIV encefalopatije, intrakranijalnog tumora ili lezije te anoreksije, neobjašnjivog gubitka na težini te kaheksije (McCance i Huether, 2010.; Kudesia i Wreghitt, 2009.).

Smrt obično nastupi zbog neke od AIDS definirajuće bolesti, a ne od same HIV infekcije. Ukoliko se ne liječi antiretroviralnim lijekovima obično period od dijagnoze AIDS-a do smrti traje 9-10 mjeseci, dok se uspješnim ART liječenjem taj period može produžiti na desetljeća. Nakon uvođenja HAART terapije, broj smrti od AIDS-a u razvijenim zemljama se drastično smanjio (McCance i Huether, 2010.).

1.3 Epidemiologija HIV/AIDS-a u Hrvatskoj

Od 1985., kada su se u Hrvatskoj pojavili prvi slučajevi zaraze HIV-om, do kraja 2016. zabilježeno je ukupno 1433 osoba kojima je dijagnosticirana infekcija HIV-om. Od toga je 480 oboljelo od AIDS-a, a 254 osoba je od AIDS-a umrlo. Zadnjih se godina prosječno bilježi 95 novodijagnosticiranih slučajeva infekcije HIV-om, uz blagi trend porasta. S obzirom na stopu novodijagnosticiranih slučajeva od 21 na milijun stanovnika, Hrvatska se ubraja u zemlje s niskom učestalošću HIV infekcije

(63 na milijun stanovnika je prosjek za zemlje EU/EEA u 2015.). Trend obolijevanja i smrti od AIDS-a je stabilan. Od ukupnog broja slučajeva HIV/AIDS 88% (1257) su muškarci, a 12% (176) žene. Najveći broj zaraza HIV-om se dijagnosticira u dobnim skupinama od 25-39 godina. Prema vjerojatnom putu prijenosa, najveći broj oboljelih se zarazio nezaštićenim spolnim odnosom (89%). Najčešći prijavljeni put prijenosa je spolni odnos između muškaraca (MSM) (64% svih slučajeva). Drugi najčešći način prijenosa je heteroseksualni odnos (26%). Udio zaraženih putem injektiranja droga je 5%. Ostali načini uključuju vertikalni prijenos s majke na dijete (1%), primanje zaraženih krvnih preparata (0,1%), dok kod 3,2% nije bilo moguće doznati način prijenosa. Glavne rizične skupine su MSM, osobe koje često mijenjaju partnere, osobe koje koriste droge injektiranjem (IDU) i osobe koje naplaćuju seksualne usluge (www.hzjz.hr).

1.4 Antiretroviralni lijekovi

Nakon što je 1985. HIV identificiran kao uzročnik AIDS-a nastupio je brz razvoj selektivnih antiretroviralnih lijekova. Prvi učinkoviti antiretroviralni lijek, zidovudin, na tržištu se pojavio već 1987.. Trenutno je dostupno pet skupina lijekova od kojih svaka utječe na jednu fazu u replikacijskom ciklusu virusa. To su : nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI), nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI), inhibitori proteaze (PI), inhibitori integraze (II) i inhibitori ulaska. Principi liječenja antiretroviralnim lijekovima počivaju na pretpostavci da svi aspekti bolesti proizlaze od izravnih učinaka HIV-a na stanice domaćina, prvenstveno CD4+ limfocite. To je temeljeno na opažanjima koja povezuju visoku viremiju i nizak broj CD4+ limfocita s težinom bolesti. Stoga su i kao ishodi uspješnosti terapije uzete te vrijednosti, s ciljem viralne supresije do nemjerljivih razina (razine ispod 50 kopija viralne RNK/ml se smatraju nemjerljivim razinama) i vraćanja broja CD4+ limfocita na normalne razine. Uz to, niska viremija je povezana i sa smanjenom mogućnošću prijenosa virusa na druge osobe, tako da je uspješno liječenje također način prevencije daljnjih slučajeva zaraze (Porco i sur., 2004.). Važna komponenta liječenja je i odluka kada započeti primjenu lijekova. U početku su lijekovi korišteni samo kod pacijenata koji su pokazivali simptome. Međutim istraživanja su pokazala da je rizik progresije bolesti nizak ako je broj CD4+ limfocita iznad 350 stanica/ μ l ili broj kopija virusne

RNK ispod 50000/ml. Međutim zbog toksičnosti dugoročnog liječenja, zahtjevnosti režima uzimanja lijekova i visoke cijene, liječenje su započinjali samo pacijenti s vrlo niskim CD4+ limfocitima ili visokom viremijom. Rano započinjanje terapije je omogućio dolazak novih lijekova koji su omogućili jednostavnije doziranje i manju toksičnost. (Brunton, 2006.) Trenutačne smjernice preporučuju početak terapije odmah nakon dijagnoze zbog rezultata START studije koja je pokazala superiornost ranog početka terapije na ishode bolesti (Lundgren i sur., 2015.; www.eacs.com). Velik problem u liječenju predstavlja rezistencija. Zbog prirode virusa, velika je vjerojatnost da se pojave sojevi virusa koji nose mutacije koje im omogućavaju rezistenciju na lijekove, a jednom kada se rezistencija dogodi rezistentni sojevi ostaju u tijelu. Zbog toga monoterapija neizbježno dovodi do pojave rezistencije, nekada unutar par tjedana. Zbog toga je potrebno koristiti više lijekova te izbjegavati tzv. odmore od liječenja kada osoba ne uzima lijekove. Standard u liječenju je korištenje tri lijeka. Najčešće se koriste dva NRTI uz dodatak jednog NNRTI, PI ili II. Pokazalo se da u pacijenata koji nisu prije primali lijekove treći lijek iz druge skupine povećava učinkovitost u usporedbi s dodatkom trećeg NRTI. Liječenje se smatra uspješnim ako pacijent postiže nemjerljivu razinu viralne RNK (< 50 kopija/ml) nakon 24 tjedna terapije. Analogno neuspjehom se smatra pojava viremije kod pacijenata čija je razina viralne RNK bila nemjerljiva unatoč uzimanju lijekova ili nedostatak značajnog smanjenja viremije nakon 12 tjedana liječenja. Uspješnost značajno ovisi o adherenciji te je potrebna adherencija veća od 95% kako bi se značajno smanjio rizik od virološkog neuspjeha (Brunton, 2006.).

Nukleozidni (nukleotidni) inhibitori reverzne transkriptaze. Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze djeluju kao kompetitivni inhibitori reverzne transkriptaze koji inkorporacijom u rastući DNK lanac uzrokuju preranu terminaciju inhibirajući vezanje nadolazećeg nukleotida. Za djelotvornost je potrebna intracelularna aktivacija staničnim enzimima u vidu fosforilacije do trifosfata. Svi NRTI mogu biti povezani s toksičnošću povezanom s mitohondrijima zbog inhibicije mitohondrijske DNK polimeraze gama. Te toksičnosti uključuju anemiju, granulocitopeniju, miopatiju, perifernu neuropatiju i pankreatitis (Katzung i sur., 2012.).

Abakavir (ABC) je analog gvanozina. Apsorpcija nakon oralne primjene je dobra (83%) i nije povezana s hranom. Poluvrijeme u serumu je 1,5 h. Razine u cerebro-

pinalnoj tekućini (CSF) su otprilike trećinu serumskih. Potrebno je 2-3 uzastopnih mutacija kako bi se razvila rezistencija visokog stupnja na ABC te se zbog toga rezistencija razvija sporo. Prije početka liječenja ABC je potrebno napraviti testiranje na alel HLA-B5701 kako bi se izbjegao rizik od reakcija preosjetljivosti. Simptomi preosjetljivosti koji se obično javljaju unutar prvih 6 tjedana liječenja uključuju vrućicu, umor, mučninu, povraćanje proljev i abdominalnu bol. Mogu biti prisutni i respiratorni simptomi kao što su dispneja, faringitis i kašalj, a osip se javlja u oko 50% pacijenata. Mogu biti prisutne i blago povišene aminotransferaze i kreatinin kinaza. Iako se simptomi povuku brzo nakon prekida liječenja, ponovno uvođenje abakavira može biti smrtonosno. Ostale potencijalne nuspojave uključuju osip, vrućicu, mučninu, povraćanje, proljev, glavobolju, dispneju, umor i pankreatitis (rijetko) (Katzung i sur., 2012.).

Didanozin (ddI) je analog deoksiadenozina. Bioraspoloživost nakon oralne primjene je otprilike 40%, najbolje na prazan želudac. CSF koncentracije su otprilike 20% onih u serumu. Poluvrijeme u serumu je 1,5 sati, ali intracelularno poluvrijeme aktiviranog oblika je 20-24 h. Glavna klinička toksičnost povezana s ddI je pankreatitis ovisan o dozi. Postoji i rizik od periferne senzorne neuropatije. Ostale nuspojave uključuju proljev, hepatitis, ulceracije jednjaka, kardiomiopatiju, CNS toksičnost (glavobolja, iritabilnost, nesanica) i hipertrigliceridemiju. Može se pojaviti i lipoatrofija (Katzung i sur., 2012.).

Emtricitabin (FTC) je fluorirani analog lamivudina (analog citozina). Bioraspoloživost nakon oralne primjene je oko 93% i neovisna je o hrani. Penetracija u CSF je niska. Poluvrijeme u serumu je oko 10 h, ali intracelularno poluvrijeme je > 24 h. FTC ima i djelovanje protiv HBV te je potreban oprez zbog rizika od ponovne aktivacije hepatitisa ako se prekine primjena FTC. FTC u kombinaciji s tenofovirom se koristi i kao predekspozicijska profilaksa kako bi se spriječila infekcija u MSM rizičnoj skupini. Rezistencija zahtijeva jednu mutaciju te se može pojaviti brzo ako režim nije u potpunosti supresivan. Zbog sličnog mehanizma i profila rezistencije ne preporučuje se upotreba s lamivudinom. Najčešće nuspojave su glavobolja, proljev, mučnina i osip (Katzung i sur., 2012.).

Lamivudin (3TC) je analog citozina. Oralna bioraspoloživost je veća od 80% i neovisna je o hrani. Poluvrijeme u serumu je oko 2,5 h, a intracelularno poluvrijeme aktiviranog oblika je 11-14 h. Koncentracije u CSF u djece su oko 20% onih u

serumu. Profil rezistencije i učinka na HBV je kao kod FTC. Potrebno je izbjegavati primjenu sa zalcitabinom jer si međusobno mogu inhibirati fosforilaciju u aktivne oblike. Potencijalne nuspojave su glavobolja, omaglica, nesanica, umor i gastrointestinalna nelagoda, ali obično su blage i nisu česte (Katzung i sur., 2012.).

Stavudin (d4T) je analog timidina. Bioraspoloživost je 86% i neovisna o hrani. Poluvrijeme u serumu je 1,1 h, a intracelularno poluvrijeme je 3-3,5 h. CSF koncentracije su oko 55% onih u plazmi. Glavna toksičnost je o dozi ovisna periferna senzorna neuropatija. Simptomi se obično povuku nakon prekida liječenja. Druge potencijalne nuspojave uključuju pankreatitis, artralgijske i povišenje serumskih aminotransferaza. Laktatna acidoza s hepatičkom steatozom, kao i lipodistrofija, se obično pojavljuju češće kod d4T nego kod drugih NRTI. Primjena sa zidovudinom bi se trebala izbjegavati zbog toga što zidovudin može smanjiti fosforilaciju d4T (Katzung i sur., 2012.).

Tenofovir (TDF) je aciklični fosforilirani (nukleotid) analog adenzina. Zbog toga što je već fosforilirani potrebna mu je jedna fosforilacija manje za aktivaciju od ostalih NRTI. Koristi se kao vodotopivi prolijevak tenofovir dizoproksil fumarat. Oralna bioraspoloživost na tašte je oko 25%, ali se nakon masnog obroka diže na 39%. Poluvrijeme u serumu je 12-17 h. TDF je aktivan protiv HBV. Koristi se i kao predekspozicijska profilaksa s FTC. Najčešće nuspojave su gastrointestinalne (mučnina, povraćanje, proljev, flatulencija). Druge nuspojave uključuju glavobolju i asteniju. Može uzrokovati proksimalnu renalnu tubulopatiju koja posljedičnim gubitkom kalcija i fosfata može uzrokovati osteomalaciju. Prijavljeno je i smanjenje bubrežne funkcije kroz vrijeme, kao i slučajevi akutnog bubrežnog zatajenja. Stoga se TDF treba koristiti s oprezom kod pacijenata s rizikom od renalne disfunkcije (Katzung i sur., 2012.).

Zalcitabin (ddC) je analog citozina. Bioraspoloživost je 87% i smanjuje se uz hranu. Poluvrijeme u serumu je 1-2 h, a intracelularno poluvrijeme je 2,6 h te je zbog toga potrebno učestalije doziranje, što mu ograničava korisnost. Koncentracije u CSF su oko 20% plazmatskih. Fenotipska rezistencija na ddC je rijetka. Glavna toksičnost je o dozi ovisna periferna neuropatija koja je sporo reverzibilna ako se liječenje odmah prekine. Druga važna toksičnost uključuje ulceracije jednjaka. Glavobolja, mučnina, osip i artralgijske se mogu javiti, ali se najčešće spontano povlače tijekom liječenja. 3TC in vitro inhibira fosforilaciju ddC što mu potencijalno može

smanjiti učinkovitost (Katzung i sur., 2012.).

Zidovudin (ZDV) je analog deoksitimidina. Apsorpcija je oko 63%. Poluvrijeme u serumu je oko 1 h, a intracelularno poluvrijeme aktivnog oblika 3-4 h. Koncentracije u CSF su oko 60-65% serumskih. Visoko rezistentni sojevi najčešće imaju tri i više od pet najčešćih mutacija. Najčešća nuspojava je mijelosupresija s posljedičnom anemijom ili neutropenijom. Javljaju se i gastrointestinalna netolerancija, glavobolja i nesаница, ali te nuspojave se obično povuku tijekom terapije. Lipodistrofija se javlja češće kod pacijenata koji primaju ZDV ili druge analoge timidina. Manje česte nuspojave uključuju trombocitopeniju, hiperpigmentaciju nokata i miopatiju (Katzung i sur., 2012.).

Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze. Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze djeluju tako da se izravno vežu na reverznu transkriptazu i na taj način uzrokuju alosteričku inhibiciju RNK- i DNK- ovisne aktivnosti DNK polimeraze. Vezno mjesto je blizu, ali različito od veznog mjesta NRTI. Za razliku od NRTI, NNRTI se ne natječu s nukleozidnim trifosfatima niti zahtijevaju unutarstaničnu aktivaciju. Prije početka liječenja preporučuje se genotipsko ispitivanje jer se primarna rezistencija javlja u otprilike 2-8% virusa. Rezistencija na NNRTI se kod monoterapije javlja brzo i često je potrebna samo jedna mutacija. Nuspojave povezane uz skupinu su gastrointestinalna netolerancija i osip. Još jedno ograničavajuće svojstvo je njihov metabolizam preko CYP enzima što dovodi do brojnih potencijalnih interakcija lijekova. Svi su supstrati CYP3A4 te mogu djelovati kao induktori (nevirapin), inhibitori (delavirdin) ili miješani inhibitori i induktori (efavirenz, etravirin) (Katzung i sur., 2012.).

Delavirdin (DLV) ima oralnu bioraspoloživost oko 85%, ali smanjena je antacidima ili H₂ inhibitorima. Poluvrijeme u plazmi je oko 6 h. U značajnoj mjeri se veže na proteine plazme (oko 98%) te zbog toga postiže niske razine u CSF. Najčešća nuspojava je osip koji se javlja u do 38 % pacijenata, najčešće tijekom prva tri tjedna liječenja. Ostale potencijalne nuspojave su glavobolja, umor, mučnina, proljev i povišene razine serumskih aminotransferaza. Ekstenzivno se metabolizira putem CYP3A4 i CYP2D6 te inhibira CYP3A4 i CYP2C9 (Katzung i sur., 2012.).

Efavirenz (EFV) ima umjerenu apsorpciju od oko 45%. Poluvrijeme mu je dugo i iznosi 40-55 h. Bioraspoloživost mu značajno raste nakon masnog obroka te se zbog

većeg potencijala od toksičnosti treba uzimati na prazan želudac. U visokoj mjeri se veže na serumski albumin (oko 99%) te su zbog toga razine u CSF između 0,3 i 1,2% onih u plazmi. Većinom se metabolizira putem CYP3A4 i CYP2B6. Djeluje kao induktor i inhibitor CYP3A4. Glavne nuspojave uključuju CNS i uključuju omaglicu, pospanost, nesanicu, noćne more i glavobolju koje uglavnom prestanu uz nastavak terapije. Psihijatrijske nuspojave kao što su depresija, manija i psihoza su primijećene i zahtijevaju prekid liječenja. Rano u liječenju se javlja i osip koji je obično blag i povlači se spontano. Druge potencijalne nuspojave uključuju mučninu, povraćanje, kristaluriju, povećanje jetrenih enzima i povećanje ukupnog serumskog kolesterola za 10-20% (Katzung i sur., 2012.).

Etravirin (ETV) je potrebno uzimati iza obroka. ETV može biti učinkovit protiv sojeva koji su razvili rezistenciju na druge NNRTI te ima višu genetičku barijeru za stvaranje rezistencije, međutim mutacije koje uzrokuju rezistenciju na ETV također uzrokuju rezistenciju na EFV, DLV i NLP. Najčešće nuspojave su osip, mučnina i proljev. Osip je obično blag i povlači se nakon 1-2 tjedna prekida terapije. ETV je supstrat i induktor CYP3A4 te inhibitor CYP2C9 i 2C19 (Katzung i sur., 2012.).

Nevirapin (NVP) ima oralnu bioraspoloživost veću od 90% koja je neovisna o hrani. Poluvrijeme u plazmi je 25-30 h. Koncentracije u CSF su 45% plazmatskih. Ekstenzivno se metabolizira putem CYP3A izoenzima te je induktor CYP3A izoenzima. U oko 20% pacijenata se javlja osip, obično u prvih 4-6 tjedana korištenja. Iako je obično blag i samoograničavajuć, kod nekih pacijenata može dovesti do prekida terapije. Postepeno povećanje doze može smanjiti rizik od nastanka osipa. Može se javiti i fulminantni hepatitis. Ostale nuspojave uključuju vrućicu, mučninu, glavobolju i pospanost (Katzung i sur., 2012.).

Rilpivirin (RPV) ima poluvrijeme između 34 i 55 h. Bioraspoloživost ovisi o hrani i trebao bi se uzimati uz obrok. Ekstenzivno se metabolizira putem CYP3A4, ali ne pokazuje učinak na metabolizam drugih lijekova. Uporaba antacida, H₂ antagonista ili IPP smanjuje apsorpciju. U usporedbi s drugim NNRTI ima blaži profil nuspojava. Najčešće nuspojave su psihijatrijske i kožni osip. Sojevi rezistentni na EFV ili ETV pokazuju osjetljivost na RPV, ali oni koji su rezistentni na RPV pokazuju križnu rezistenciju s ostalim NNRTI. Zbog veće pojavnosti virološkog neuspjeha kod pacijenata s > 100 000 kopija viralne RNK/ml ne preporuča se korištenje u toj populaciji (Schafer i Short, 2012.)

Inhibitori proteaze. Tijekom kasnih faza razvojnog ciklusa HIV-a produkti gag i gag-pol gena su translatirani u poliproteine i oni postaju nezrele pupajuće čestice. HIV proteaza je odgovorna za izrezivanje tih prekursorskih molekula u završne strukturne proteine zrele jezgre viriona. Prevencijom posttranslacijskog izrezivanja Gag-Pol poliproteina inhibitori proteaze (PI) sprečavaju procesiranje viralnih proteina u funkcionalne konformacije što dovodi do stvaranja nezrelih, neinfektivnih viralnih čestica. Kao i NNRTI, PI ne zahtijevaju intracelularnu aktivaciju. Zbog lakog razvoja rezistencije, monoterapija je kontraindicirana. Uz primjenu PI kod nekih pacijenata se javlja sindrom redistribucije masnog tkiva koji dovodi do centralne pretilosti, povećanja dorzocervikalne masti (bizonska grba), periferno i facijalno trošenje masti, povećanje dojki i kušingoidni izgled. Opažena su i povećanja triglicerida i LDL-a uz hiperglikemiju i inzulinsku rezistenciju. Svi PI se ekstenzivno metaboliziraju putem CYP3A4. Mnogi su i inhibitori i induktori pojedinih izoformi. Zbog svojeg izrazitog inhibitornog učinka, ritonavir se dodaje pojedinim PI kako bi povećao njihove razine što im omogućava rjeđe doziranje te povećava genetičku barijeru za rezistenciju (Katzung i sur., 2012.). Kao pojačivač se koristi i kobicistat (COBI) koji je srodan RTV, ali nema antiretroviralnu aktivnost te je selektivniji prema CYP3A4 što smanjuje broj potencijalnih interakcija (Capetti i Rizzardini, 2014.).

Atazanavir (ATV) je azapeptid. Uzimanje uz lagani obrok mu povećava bioraspoloživost. Za apsorpciju zahtijeva kiseli medij te je stoga nužan razmak od 12 h od H₂ antagonista, a primjena uz IPP je kontraindicirana. Plazmatsko poluvrijeme je 6-7 h, a uz RTV oko 11 h. Dobro penetrira u CSF. Najčešće nuspojave su proljev i mučnina, a mogu se javiti i povraćanje, abdominalni bolovi, glavobolja, periferna neuropatija i osip. Za razliku od ostalih PI, čini se da ATV nije povezan s dislipidemijom, redistribucijom masti ili metaboličkim sindromom. Djeluje kao inhibitor CYP3A4 i 2C9 (Katzung i sur., 2012.).

Darunavir (DRV) mora biti primijenjen s RTV. Nuspojave uključuju proljev, mučninu, glavobolju i osip. Dislipidemija se čini nešto rjeđa u usporedbi s drugim pojačanim PI režimima. Može uzrokovati povećanja amilaze i jetrenih transaminaza. Potreban je oprez kod primjene kod pacijenata koji imaju povijest alergije na sulfonamide zbog toga što sadrži sulfonamidnu skupinu. DRV je metaboliziran preko i inhibira CYP3A (Katzung i sur., 2012.).

Fosamprenavir (FPV) je prolijek amprenavira (APV) koji se brzo hidrolizira en-

zimima u epitelu crijeva. Zbog značajno manjeg opterećenja tabletama, FPV je zamenio amprenavir. Najčešće se primjenjuje s niskim dozama ritonavira. Apsorpcija je brza i smanjena uz masne obroke. Poluvrijeme je 7-11 h. APV se metabolizira putem CYP3A4 te je i induktor i inhibitor tog izoenzima. Najčešće nuspojave su glavobolja, mučnina, proljev, perioralne parestezije, depresija i osip. Sadrži sulfonamidnu skupinu (Katzung i sur., 2012.).

Indinavir (IDV) zahtijeva kiseli medij za optimalnu topivost te se stoga treba primjenjivati ili na prazan želudac ili uz mali obrok siromašan mašću i proteinima kako bi se postigla maksimalna apsorpcija (60-65%). Poluvrijeme u plazmi je otprilike 1,5-2 h, oko 60% je vezano na proteine plazme. Razine u CSF su do 76% onih plazmatskih. Najčešće nuspojave su indirektna hiperbilirubinemija (zbog inhibicije UGT1A1) i nefrolitijaza zbog kristalizacije lijeka. Da se to izbjegne važno je konzumirati barem 1,5 - 2 l vode dnevno. Ostale potencijalne nuspojave uključuju trombocitopeniju, povećane razine serumskih aminotransferaza, mučnina, proljev, nesanica, suhoća grla, suhoća kože. Inzulinska rezistencija bi mogla biti učestalija uz IDV nego uz druge PI. IDV je inhibitor CYP3A4 (Katzung i sur., 2012.).

Lopinavir (LPV) se koristi samo uz pojačivač koji umanjuje njegov metabolizam preko CYP3A4 te na taj način smanjuje potrebu za čestim doziranjem. Kako bi se povećala bioraspoloživost, LPV je potrebno uzimati uz hranu. Poluvrijeme je 5-6 h. Veže se na proteine plazme u visokoj mjeri (98-99%). Najčešće nuspojave su proljev, abdominalni bolovi, mučnina, povraćanje i astenija (Katzung i sur., 2012.).

Nelfinavir (NFV) se dobro apsorbira nakon obroka (70-80%). Metabolizira se preko CYP3A, kojeg i inhibira. Poluvrijeme u plazmi je 3,5-5 h. NFV je vezan na proteine plazme više od 98%. Najčešće nuspojave su proljev i flatulencija (Katzung i sur., 2012.).

Ritonavir (RTV) ima dobru bioraspoloživost od oko 75% koja se povećava uz hranu. Poluvrijeme u plazmi je 3-5 h te je vezan na proteine plazme 98%. Metabolizmom preko CYP3A i 2D6 se metabolizira u aktivni metabolit. Potencijalne nuspojave, osobito u punoj dozi, su gastrointestinalne smetnje, parestezije (cirkumoralne ili periferne), povišene razine serumskih transaminaza, promjene okusa, glavobolja i povišenje kreatinin kinaze. Mučnina, povraćanje, proljev ili abdominalni bolovi se obično javljaju u prvim tjednima liječenja, ali mogu nestati s vremenom ili ako se RTV primjenjuje uz obrok. RTV je potentan inhibitor CYP3A4 što dovodi do brojnih

potencijalnih interakcija. Međutim, to svojstvo se koristi da RTV u niskim dozama primijenjen uz druge PI inhibira njihov metabolizam i na taj način omogućava njihovu rjeđu primjenu ili primjenu nižih doza (Katzung i sur., 2012.).

Sakvinavir (SQV) prolazi značajan metabolizam prvog prolaska preko CYP3A4 (kojeg je i inhibitor) te se zbog toga koristi uz RTV što mu značajno povećava bioraspoloživost i smanjuje gastrointestinalne nuspojave. SQV je potrebno uzeti unutar 2 h nakon masnog obroka kako bi se pojačala apsorpcija. Vezanje na proteine je oko 97%. Poluvrijeme u serumu je oko 2 h. Penetracija u CSF je zanemariva. Nuspojave uključuju gastrointestinalne (mučnina, proljev, abdominalna neugoda, dispepsija) i rinitis (Katzung i sur., 2012.).

Tipranavir (TPV) ima nisku biodostupnost koja se povećava uz mastan obrok. Djeluje i kao induktor i inhibitor CYP3A4, ali kada se koristi uz RTV, ukupan učinak je inhibicija. Sadrži sulfonamidnu skupinu. Najčešće nuspojave su proljev, mučnina, povraćanje i abdominalni bolovi. Može se javiti makulopapularni ili urtikariji sličan osip, češće kod žena. Opažena i je hepatotoksičnost koja uključuje i dekompenzaciju jetre, češće kod osoba koje imaju kroničnu HBV ili HCV infekciju. Također povećava rizik od intrakranijalnog krvarenja. Ostale nuspojave uključuju depresiju, povišenje serumske amilaze i smanjen broj leukocita. Uz utjecaj na CYP3A4 induktor je P-glikoproteina (Katzung i sur., 2012.).

Inhibitori integraze. Inhibitori integraze djeluju tako da inhibiraju tako da vežu integrazu, viralni enzim ključan u replikaciji HIV-a, te na taj način inhibiraju integraciju provirusa u DNK domaćina. Od drugih se skupina razlikuju po dobroj podnošljivosti te izrazito brzo smanjuju početnu viremiju (Katzung i sur., 2012.).

Raltegravir (RAL) je analog pirimidinona. Apsolutna bioraspoloživost nije utvrđena, ali čini se da je neovisna o hrani. Ne metabolizira se preko CYP enzima. Za rezistenciju je potrebna jedna mutacija te je stoga potrebna primjena u kombinaciji s drugim lijekovima. Potencijalne nuspojave su nesanica, glavobolja, mučnina, proljev, omaglica i umor. Moguća je pojava povećanja kreatinin kinaze uz potencijalnu miopatiju i rabdomiolizu. Učinak na serumske lipide je minimalan (Katzung i sur., 2012.).

Elvitegravir (EVG) se zbog metabolizma preko CYP3A mora primjenjivati uz farmakokinetički pojačivač. Potrebno ga je uzimati uz obrok. Profili rezistencije, učinkovitost i podnošljivost su slični kao za RAL, međutim ima viši potencijal za ula-

zak u interakcije. Najčešća nuspojava je blaga mučnina (Blanco i sur., 2015.).

Dolutegravir (DVG) zadržava profil podnošljivosti i djelotvornosti sličan drugim II, ali ima višu genetičku barijeru za nastanak rezistencija. Ima nizak potencijal za ulazanje u interakcije. Najčešće nuspojave su glavobolja, mučnina i proljev (Blanco i sur., 2015.).

Inhibitori ulaska. S obzirom na kompleksnost procesa ulaska HIV-a u stanicu, dostupno je puno meta za sprečavanje tog procesa (Katzung i sur., 2012.).

Enfuvirtid (T-20) je sintetski peptid od 36 aminokiselina koji blokira fuziju HIV-a sa stanicom domaćina. veže se na gp41 podjedinicu virusa i na taj način sprečava konformacijske promjene potrebne za fuziju membrana virusa i domaćina. T20 je jedini antiretroviralni lijek koji se primjenjuje parenteralno (supkutanim injekcijama). Poluvrijeme eliminacije je 3,8 h. rezistencija proizlazi iz mutacija u gp41. Najčešće nuspojave su reakcije na mjestu primjene u obliku bolnih crvenih čvorića. ostale nuspojave uključuju nesanicu, glavobolju, omaglicu i mučninu. Rijetko se javljaju reakcije preosjetljivosti (Katzung i sur., 2012.).

Maravirok (MVC) se veže specifično i selektivno na protein domaćina CCR5, jedan od dva kemokinska receptora nužna za ulazak HIV-a u stanicu. Za učinkovitost je važno da virus pokazuje tropizam za CCR5 jer MVC ne blokira ulazak preko CXCR4. ApSORpcija je brza, ali varijabilna. Supstrat je CYP3A4 te je potreban oprez uz istovremenu primjenu inhibitora i induktora. Rezistencija se događa zbog mutacija na gp120 ili zbog promjene tropizma virusa preko mutacija na gp160. Nuspojave uključuju kašalj, infekcije gornjih dišnih puteva, posturalnu hipotenziju, bolove u mišićima i zglobovima, abdominalne bolove, proljev i poremećaje spavanja (Katzung i sur., 2012.).

Lijekovi u Hrvatskoj. U Hrvatskoj su prema Registru lijekova iz 2018. dostupni su lijekovi i u oblicima s jednom aktivnom tvari i kao fiksne kombinacije više aktivnih tvari. Od NRTI dostupni su: abakavir (Ziagen), lamivudin (Epivir, Zeffix) i tenofovir (Tenofovir, Viread); od NNRTI nevirapin (Neviran, Viramune), efavirenz (Efavirenz, Stocrin), etravirin (Intelence) i rilpivirin (Edurant); od PI darunavir (Darunavir, Prezista), ritonavir (Norvir, Ritonavir), indinavir (Crixium) i tipranavir (Aptivus); od II raltegravir (Isentress) i dolutegravir (Tivicay); od ostalih skupina dostu-

pan je maravirok (Celsentri). Dostupne kombinacije su: abakavir+lamivudin (Abakavir/lamivudin, Kivexa), tenofovir+emtricitabin (Emtricitabin/tenofovir, Truvada), efavirenz+emtricitabin+tenofovir (Emtenef), emtricitabin+rilpivirin+tenofovir (Eviplera), lamivudin+zidovudin (Combivir, Lamonian, Lamivudin/Zidovudin), dolutegravir+abakavir+zidovudin (Triumeq), abakavir+lamivudin+zidovudin (Trizivir), darunavir+kobicistat (Rezolsta) i lopinavir+ritonavir (Kaletra, Lopinavir/Ritonavir) (Bencarić, 2018.).

2 Obrazloženje teme

HIV infekcija je neizlječiva te je za sprečavanje progresije bolesti i smanjenja rizika od zaražavanja drugih osoba bitno uzimanje antiretroviralnih lijekova. Najčešće se koriste kombinacije tri različite aktivne tvari iz barem dvije skupine antiretroviralnih lijekova. Različite skupine lijekova karakterizira različit profil nuspojava koje su najčešći razlog promjene lijekova. Osim nuspojava brojni su drugi razlozi za promjenu koji uključuju nastajanje rezistencije, pojednostavljenje režima uzimanja na manje tableta dnevno, interakcije lijekova, promjene smjernica zbog dostupnosti učinkovitijih lijekova, nestašice lijekova, potreba za jačom penetracijom u CNS, ko-infekcija HBV ili HCV (Van den Eynde i Podzamczar, 2014.; Marra i sur., 2009.; Kušić i sur., 2016.). Rezultati između istraživanja pokazuju različite stope promjena početnog antiretrovirusnog liječenja koje se kreću između 14 i 44% u prvoj godini liječenja (Lee i sur., 2014.; Davidson i sur., 2010.; Di Biagio i sur., 2016.; Moniz i sur., 2014.; Rappold i sur., 2014.; Bandeira i sur., 2017.; Eaton i sur., 2017.; Kim i sur., 2015.;).

Cilj ovog retrospektivnog kohortnog istraživanja je pokazati trendove u promjenama početnog antiretroviralnog liječenja pacijenata liječenih od HIV-a koji su počeli liječenje između 2012. i 2016. godine. Istraživanje je značajno jer će pružiti novi sustavni uvid u trendove promjene početnog antiretrovirusnog liječenja, s obzirom da je prijašnje istraživanje te vrste u Hrvatskoj promatralo samo promjene zbog toksičnosti (Mihanović i sur., 2013.). S obzirom na centraliziranost skrbi osoba zaraženih HIV-om u Hrvatskoj, koja se odvija u Klinici za infektivne bolesti “Fran Mihaljević”, korišteni su podaci svih osoba koje su započele liječenje u Hrvatskoj u tom razdoblju. Podaci su prikupljeni iz baze podataka pacijenata Klinike te su neki podaci koji su nedostajali nadopunjeni uvidom u povijest bolesti pacijenta. Prikupljeni i obrađeni su podaci samo osoba koje su udovoljile uključne kriterije i nisu iz skupine isključnih kriterija. Radi pojednostavljenja promatrala se samo prva promjena režima i to samo ako se dogodila u prvoj godini liječenja. Cilj istraživanja je pokazati ima li razlike u promjenama početnog ART režima s obzirom na režim kojim je započeto liječenje te o demografskim osobinama pacijenata kao i parametrima koji pokazuju težinu infekcije u vrijeme početka liječenja. Statistička obrada vršila se programom SAS, verzija 9.4.

3 Materijali i metode

Ovo istraživanje je u sklopu projekta koji je dobio odobrenje etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i etičkog povjerenstva Klinike za infektivne bolesti “Fran Mihaljević”.

Podaci koji su korišteni dobiveni su iz baze podataka Klinike za infektivne bolesti “Fran Mihaljević” u Zagrebu. Uključeni su podaci osoba koje su udovoljile uključnim kriterijima i nisu iz skupine isključnih kriterija.

Uključni kriteriji: HIV+ status, da prije nisu primali ART, da imaju prebivalište u Hrvatskoj, da su potpisali informirani pristanak i da su započeli liječenje između 1.1.2012. i 31.12.2016..

Isključni kriteriji: trudnice i maloljetnici.

Podaci koji su prikupljeni: datum početka, dob, spol, režim ART, razlog zamjene lijekova, vrijeme do promjene, broj CD4+ limfocita na početku liječenja, viremija kod početka terapije, prisutnost AIDS-a, mjesto stanovanja, način zaraze, vrijeme od dijagnoze do početka terapije, razlog promjene. Radi pojednostavljenja analize u obzir su uzete samo prve promjene ART i to samo ako su se dogodile u prvoj godini liječenja. Podaci koji su nedostajali u bazi dopunjeni su uvidom u povijest bolesti pacijenta. Ako viremija i broj CD4+ limfocita nisu određeni prije početka liječenja, uzeta je vrijednost najnedavnijeg testa ako je napravljen unutar godine dana od početka liječenja. Razlozi promjene su objedinjeni u kategorije prema opisu razloga promjene kako je najbolje odgovaralo zadanim kategorijama: nuspojave (CNS, GI, kožne, renalne, hepatotoksičnost, ostale), prijedlog liječnika, prijedlog bolesnika, neuspjeh liječenja, interakcije. Za režime kod kojih je nuspojava bila uzrok promjene određena je aktivna tvar koja je najvjerojatnije uzrokovala nuspojavu. Ako nije bilo moguće odrediti koja je aktivna tvar uzrokovala, kao uzročnik se naveo cijeli režim.

Promjena liječenja podrazumijeva zamjenu terapije ili prekid terapije. Zamjena je promjena barem jednog lijeka iz režima drugim lijekom ili ukidanje jednog lijeka ili dodatak novog lijeka postojećem režimu. Zamjena farmakokinetičkog pojačivača (RTV u COBI) nije se smatralo promjenom. Također, pojednostavljenje terapije u vidu korištenja oblika lijekova s više aktivnih tvari u jednoj tableti nije se smatralo promjenom s obzirom na to da aktivne tvari ostaju iste. Prekid terapije definiran je kao prekid uzimanja svih lijekova na više od 30 dana.

Terapijski režimi bili su 2NRTI+NNRTI, 2NRTI+PI, 2NRTI+II i nestandardne početne kombinacije. Također su analizirane i kombinacije nukleozidne osnove režima koje su bile ABC3TC, TDFFTC, ZDV3TC i druge kombinacije NRTI.

Kao početak praćenja je uzet datum kada je započeta primjena ART. Kao završetak praćenja je uzet datum promjene ako se promjena dogodila, datum izlaska iz skrbi ili godina nakon početka liječenja ako nije bilo drugih događaja. Izlazak iz skrbi uključuje smrt (završetak praćenja je datum smrti), preseljenje (završetak praćenja je datum zadnje kontrole), gubitak pacijenta iz praćenja što je definirano kao ne pojavljivanje na više od 30 dana od naručene kontrole (završetak praćenja je datum zadnje kontrole). Kada je smrt razlog izlaska iz skrbi, nije se računalo kao događaj promjene. U slučaju gubitka iz praćenja kao događaj je uzet prekid liječenja, a kao razlog saminicijativan prekid liječenja.

Osnovne karakteristike ispitanika opisane su medijanom i interkvartilnim rasponom za kontinuirane varijable i tablicama frekvencije za kategorijske varijable. Osnovni podaci prezentirani su u odnosu na ishod (je li se dogodila promjena ili ne). Podaci o osnovnim sociodemografskim čimbenicima (dob, spol, mjesto stanovanja, vjerojatni način zaraze) kao i faktori vezani uz infekciju (broj CD4+ limfocita, početna viremija, prisutnost AIDS-a) te vrsta ART i vrijeme od dijagnoze do početka liječenja uspoređeni su uobičajenim metodama (Fisherov ili χ^2 -test). Za one kategorije za koje se pokazala statistička razlika napravila se Kaplan- Meierova krivulja s 95% Hall-Wellner trakama. Za uvid u raspodjelu pojedinih režima lijekova i nukleozidnih osnova isključene su druge kombinacije koje nisu standardne (3 za nukleozidnu osnovu i 10 za cijeli ART režim) uspoređeni su χ^2 -testom. Kao pokazatelj statističke značajnosti uzeta je p -vrijednost $< 0,05$.

Multivarijatna analiza je napravljena Coxovom regresijom kojom je određen rizik promjene po kategorijama te je hazard testiran testom proporcionalnosti hazarda. Napravljena je multivarijatna analiza za cijelo razdoblje praćenja te analiza za period prvih 30 dana i za period nakon prvih 30 dana uzimanja terapije. Varijable uzete u multivarijatnu analizu bile su spol, početna viremija u kategorijama više i manje od 100000, broj CD4+ limfocita u kategorijama više ili manje od 200/ μ l, dani od dijagnoze do početka liječenja u kategorijama više ili manje od 14 dana, ART režim i vrsta nukleozidne osnove.

Statistička analiza napravljena je programom SAS, verzija 9.4.

4 Rezultati i rasprava

4.1 *Rezultati*

4.1.1 Osnovni podaci ispitanika i ishodi s obzirom na ART režim i nukleozidnu osnovu

U promatranom periodu ukupno je 522 osoba počelo s liječenjem. Od toga je bilo 3 maloljetnika, 1 trudnica te 10 osoba nije stanovalo u Hrvatskoj ili je bilo privremeno u Hrvatskoj. Nakon što su zadovoljeni svi uključni kriteriji i isključeni isključni kriteriji uzorak je bio 508 ispitanika. Umrlo je 11 ispitanika. Medijan dana do promjene kod ispitanika kod kojih se dogodila promjena u periodu praćenja bio je 48 dana s interkvartilnim vrijednostima 25 i 118 dana. Osnovni podaci u odnosu na ishod (promjena ili bez promjene) prikazani su u Tablici 1

Tablica 1: Osnovna svojstva ispitanika prikazana s obzirom na ishod prikazana frekvencijom za kategorijske varijable i medijanima s interkvartilnim vrijednostima za kontinuirane te odgovarajućim *p*-vrijednostima. Rani početak definiran je kao početak liječenja unutar 14 dana od dijagnoze. Kratice: MSM-muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima; IDU-eng. *intravenous drug use*, intravensko korištenje droga; AIDS-eng. *Acquired immune deficiency syndrome*, sindrom stečene imunodeficijencije; ART-antiretroviralna terapija; NRTI-nukleozidni (nukleotidni) inhibitori reverzne transkriptaze; NNRTI-nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI-inhibitori proteaze; II-inhibitori integraze; ABC-abakavir; 3TC-lamivudin; TDF-tenofovir; FTC-emtricitabin; ZDV-zidovudin

Varijabla (<i>p</i>)	Ukupno <i>n</i> = 508 (%)	Bez promjene <i>n</i> = 327 (%)	Promjena <i>n</i> = 181 (%)
spol (0,055)			
muški	477 (93,9)	312 (95,4)	165 (91,2)
ženski	31 (6,1)	15 (4,6)	16 (8,8)
dob			
medijan (q25-q75) (0,799)	36,1 (30,2-42,6)	36,3 (30,3-41,8)	35,6 (30,0-43,9)
dobne skupine (0,555)			
18 - 29	123 (24,2)	77 (23,5)	46 (25,4)
30 - 39	223 (43,9)	148 (45,3)	75 (41,4)
40 - 49	109 (21,5)	72 (22,0)	37 (20,4)
> 50	53 (10,4)	30 (9,2)	23 (12,7)
prebivalište (0,130)			
Zagreb	239 (47)	162 (49,5)	77 (42,5)
ostatak Hrvatske	269 (53)	165 (50,5)	104 (57,5)
način zaraze (0,183)			
MSM	431 (84,8)	282 (86,2)	149 (82,3)
heteroseksualni	64 (12,6)	39 (11,9)	25 (13,8)
IDU	8 (1,6)	5 (1,5)	3 (1,7)
nepoznat	5 (1,0)	1 (0,3)	4 (2,2)
broj CD4+ (<0,001)			
medijan (q25-q75)	316 (131-463)	348 (193-487)	265 (70-422)
≤ 200/μl	163 (32,1)	83 (25,4)	80 (44,2)

> 200/ μ l	345 (67,9)	244 (74,6)	101 (55,8)
<hr/>			
početna viremija (0,002)			
< 100000/ml	278 (54,7)	196 (59,9)	82 (45,3)
\geq 100000/ml	230 (45,3)	131 (40,1)	99 (54,7)
log početne viremije (0,007)			
medijan (q25-q75)	4,9 (4,3-5,5)	4,8 (4,3-5,4)	5,1 (4,5-5,6)
<hr/>			
AIDS (0,038)			
prisutan	91 (17,9)	50 (15,3)	41 (22,7)
nije prisutan	417 (82,1)	277 (84,7)	140 (77,3)
<hr/>			
ART režim(<0,001)			
2NRTI+II	91 (17,9)	67 (20,5)	24 (13,3)
2NRTI+NNRTI	323 (63,6)	218 (66,7)	105 (58,0)
2NRTI+PI	84 (16,5)	40 (12,2)	44 (24,3)
ostale kombinacije	10 (2,0)	2 (0,6)	8 (4,4)
<hr/>			
nukleozidna osnova (<0,001)			
ABC3TC	274 (53,9)	190 (58,1)	84 (46,4)
TDFFTC	183 (36,0)	122 (37,3)	61 (33,7)
ZDV3TC	48 (9,4)	13 (4,0)	35 (19,3)
druge kombinacije	3 (0,6)	2 (0,6)	1 (0,6)
<hr/>			
rani početak (0,032)			
da	226 (44,5)	134 (41,0)	92 (50,8)
ne	282 (55,5)	193 (59,0)	89 (49,2)
<hr/>			

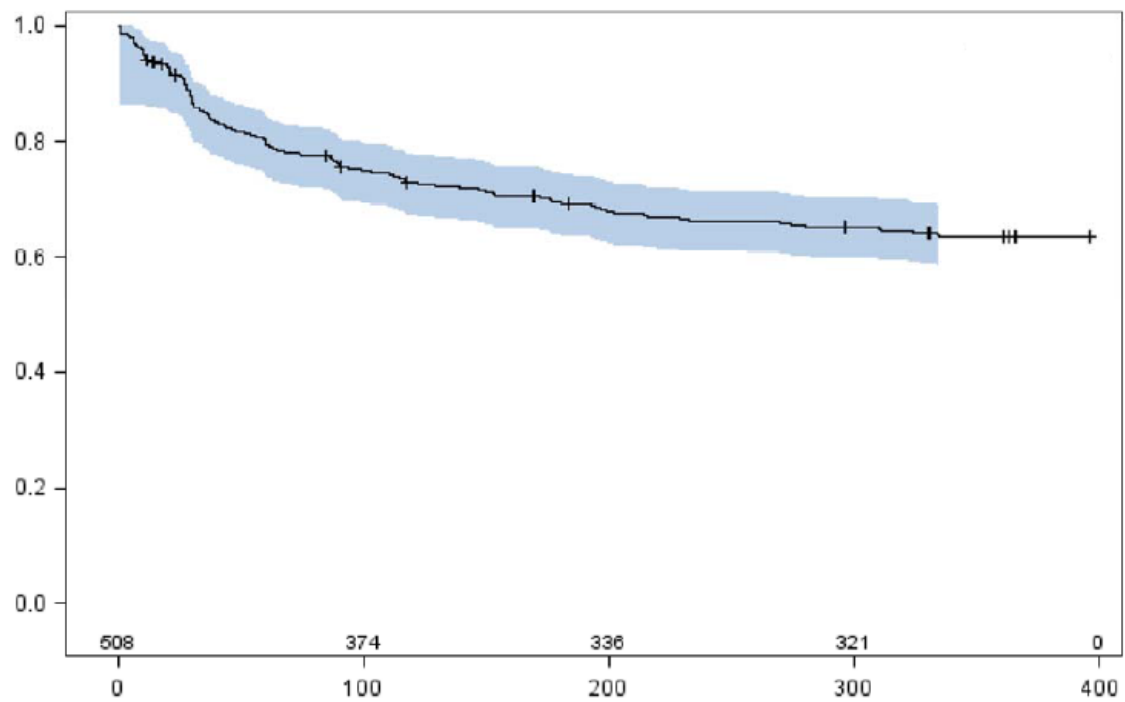
Kao što se može vidjeti u Tablici 1 promjenu je imalo 181 ispitanika (35,6%). Od toga je njih 25 imalo prekid terapije (4,9% ukupnog broja ispitanika i 13,8% ispitanika koji su imali promjenu). Zamjena terapije dogodila se u 156 ispitanika (30,7% ukupnog broja ispitanika i 86,2% ispitanika s promjenom). Nuspojave su bile razlog promjene kod 67 ispitanika (13,9% ukupnog broja ispitanika i 37% ispitanika s promjenom). Ishodi s obzirom na ART režim i nukleozidnu osnovu prikazani su u Tablici 2. Kako bi se izbjegao utjecaj malog broja drugih kombinacija lijekova (3 kod nukleozidne osnove i 10 kod ART režima), oni su izbačeni iz ove analize. Uzorak za analizu nukleozidne osnove bio je 505, a za cijeli ART režim 498.

Tablica 2: Udjeli pojedinih vrsta promjena (zamjena ili prekid) i nuspojava koje su dovele do promjene po terapijskim režimima i nukleozidnim osnovama te odgovarajuće *p*-vrijednosti. Iz analize je isključeno 3 ispitanika koji su imali nestandardne početne kombinacije ili nisu imali nukleozidnu osnovu te 10 ispitanika koji su imali nestandardnu početnu kombinaciju lijekova. Kratice: ART-antiretroviralna terapija; NRTI-nukleozidni (nukleotidni) inhibitori reverzne transkriptaze; NNRTI-nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI-inhibitori proteaze; II-inhibitori integraze; ABC-abakavir; 3TC-lamivudin; TDF-tenofovir; FTC-emtricitabin; ZDV-zidovudin

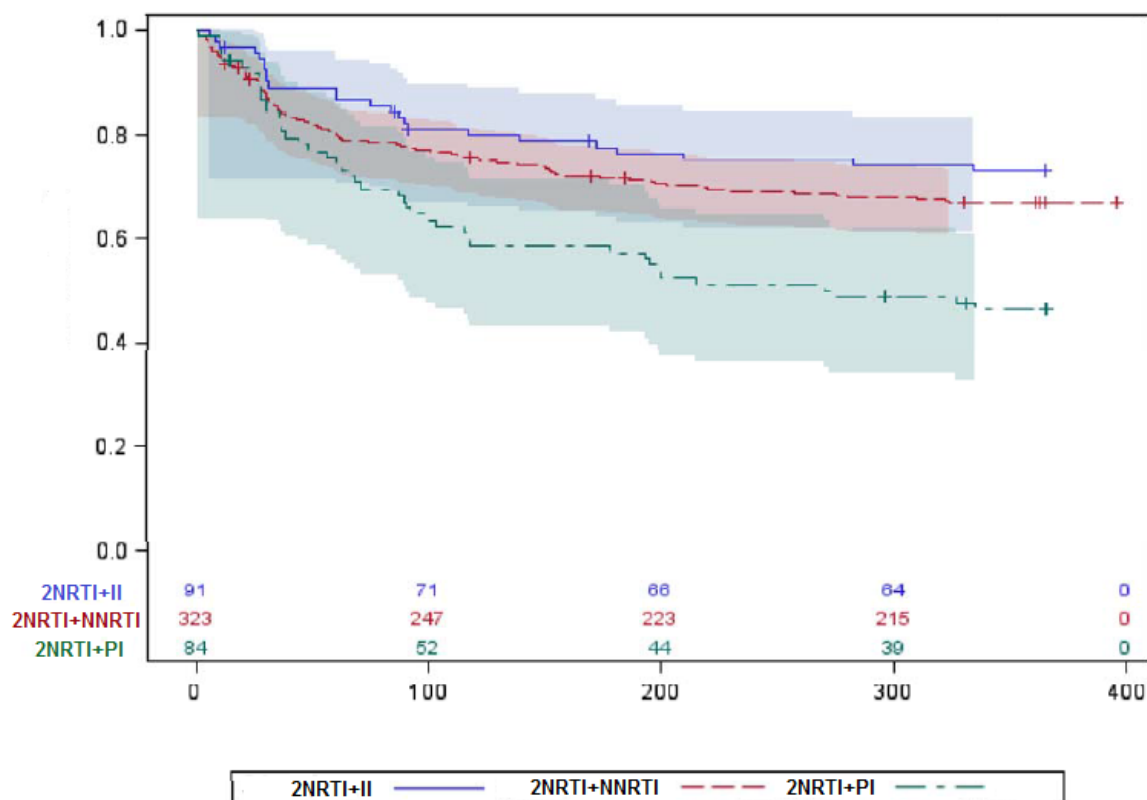
	Ukupno	Prekid	Zamjena	Nuspojava
ART režim		$p = 0,722$	$p < 0,001$	$p = 0,008$
2NRTI+II	91	4 (4,4%)	20 (21,98%)	5 (5,5%)
2NRTI+NNRTI	323	18 (5,6%)	87 (17,47%)	42 (13,0%)
2NRTI+PI	84	3 (3,6%)	41 (48,8%)	18 (21,4%)
nukleozidna osnova		$p = 0,571$	$p < 0,001$	$p = 0,074$
ABC3TC	274	11 (4,0%)	73 (26,6%)	37 (13,5%)
TDFFTC	183	11 (6,0%)	50 (27,3%)	19 (10,4%)
ZDV3TC	48	3 (6,3%)	32 (66,7%)	11 (22,9%)

4.1.2 Kaplan-Meierove krivulje

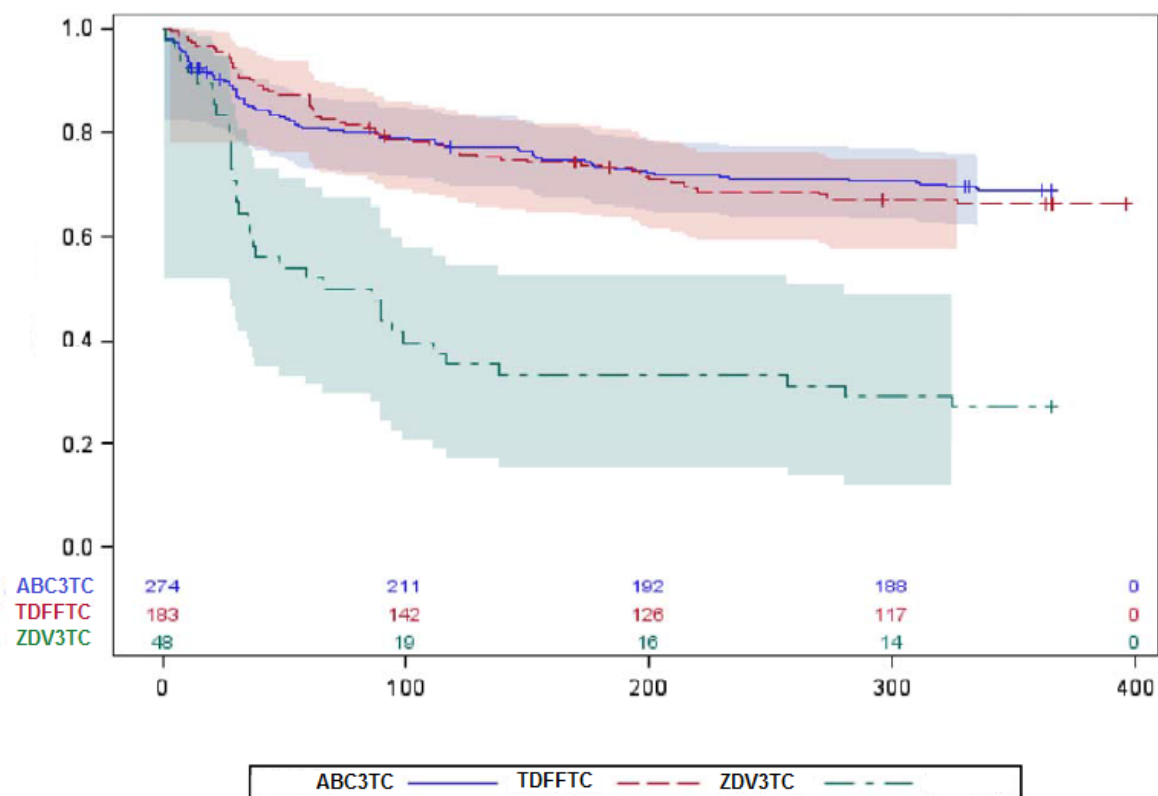
Kaplan-Meierove krivulje s 95% Hall-Wellner trakama prikazane su na idućim slikama koje pokazuju stope promjena za ukupnu populaciju (Slika 1), pojedine ART režime (Slika 2), nukleozidne osnove (Slika 3), prema vjerojatnom načinu zaraze (Slika 4), spolu (Slika 5), prema vrijednostima CD4+ limfocita (Slika 6), prema vrijednostima početne viremije (Slika 7).



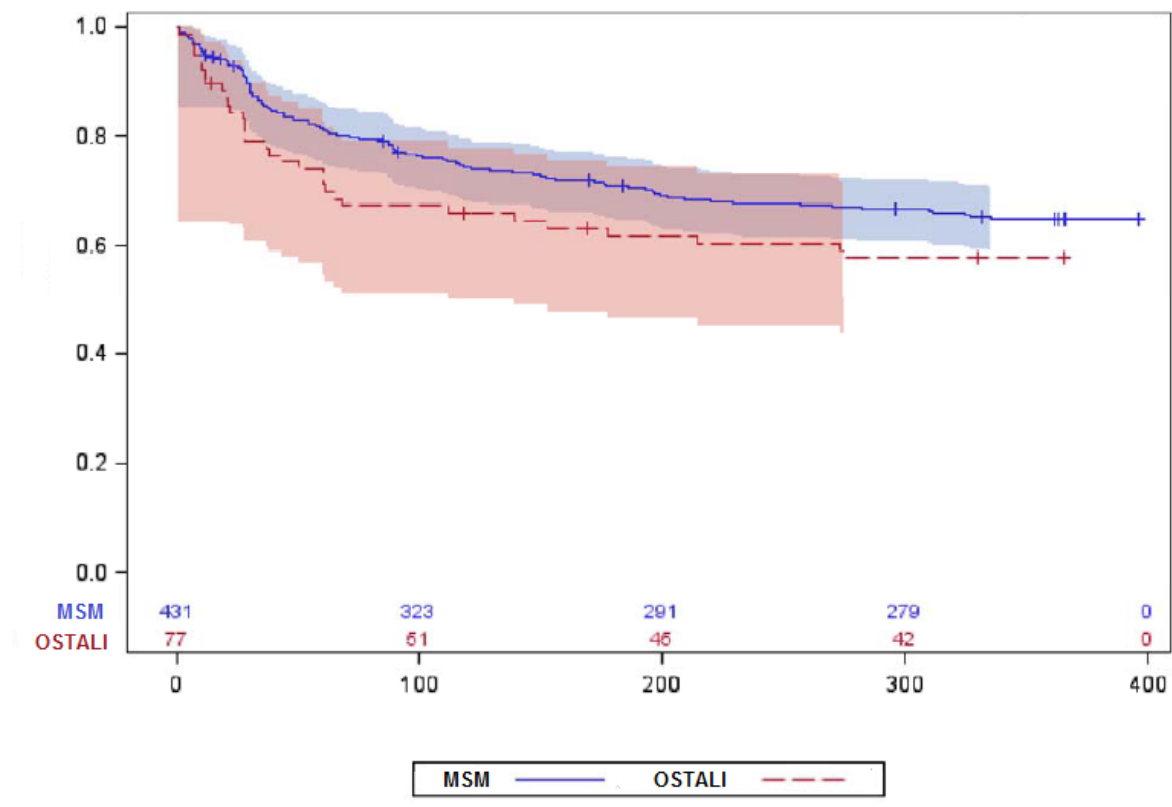
Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja s 95% Hall-Wellner trakama za cijelu ispitivanu populaciju. Na x-osi se nalaze dani i populacija u riziku za promjenu dok je na y-osi postotak populacije koji nije imao promjenu.



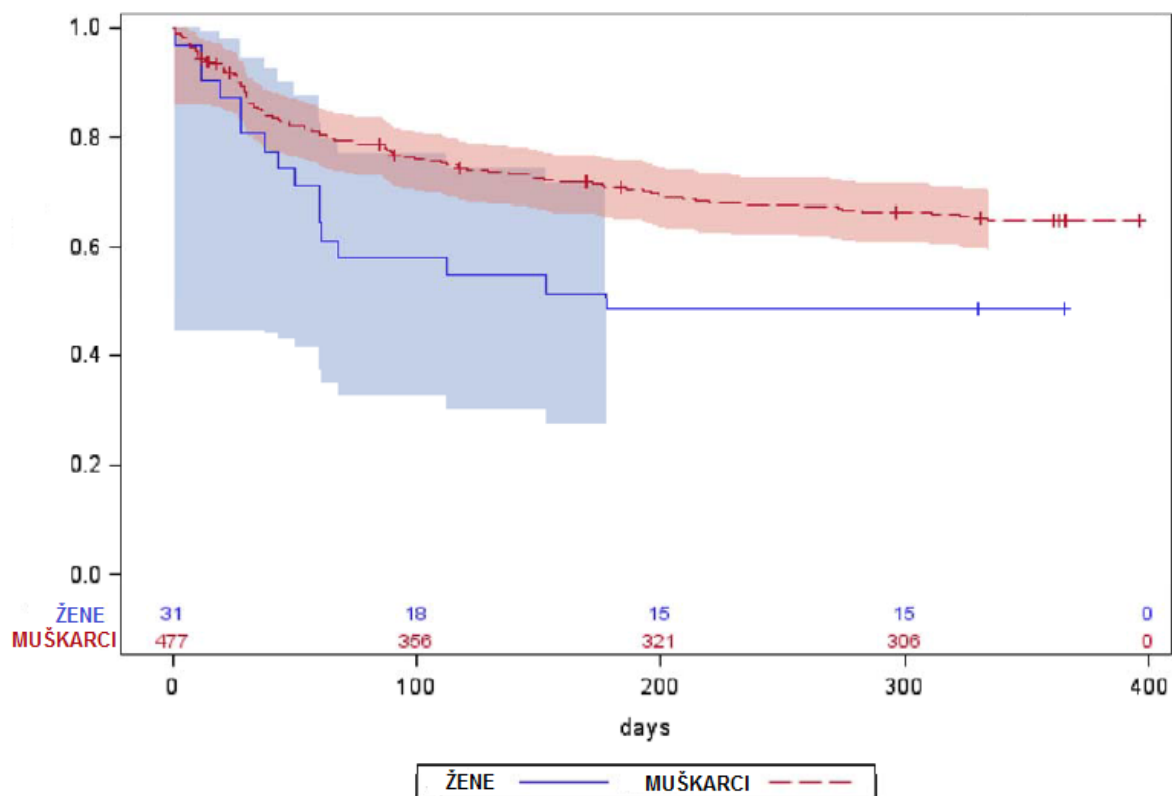
Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja s 95% Hall-Wellner trakama za pojedine terapijske režime. Na x-osi se nalaze dani i populacija u riziku za promjenu dok je na y-osi postotak populacije koji nije imao promjenu. Kratice: NRTI-nukleozidni (nukleotidni) inhibitori reverzne transkriptaze; NNRTI-nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI-inhibitori proteaze; II-inhibitori integraze



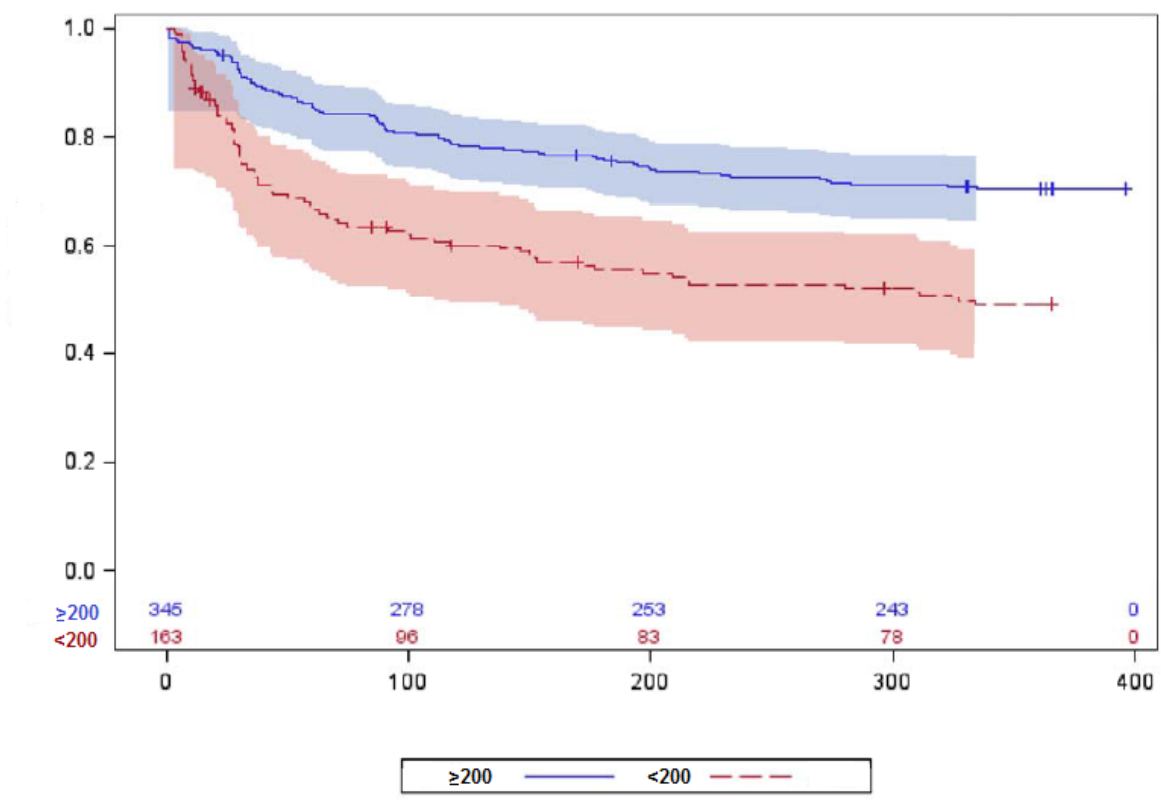
Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja s 95% Hall-Wellner trakama za pojedine nukleozidne osnove. Na x-osi se nalaze dani i populacija u riziku za promjenu dok je na y-osi postotak populacije koji nije imao promjenu. Kratice: ABC-abakavir; 3TC-lamivudin; TDF-tenofovir; FTC-emtricitabin; ZDV-zidovudin



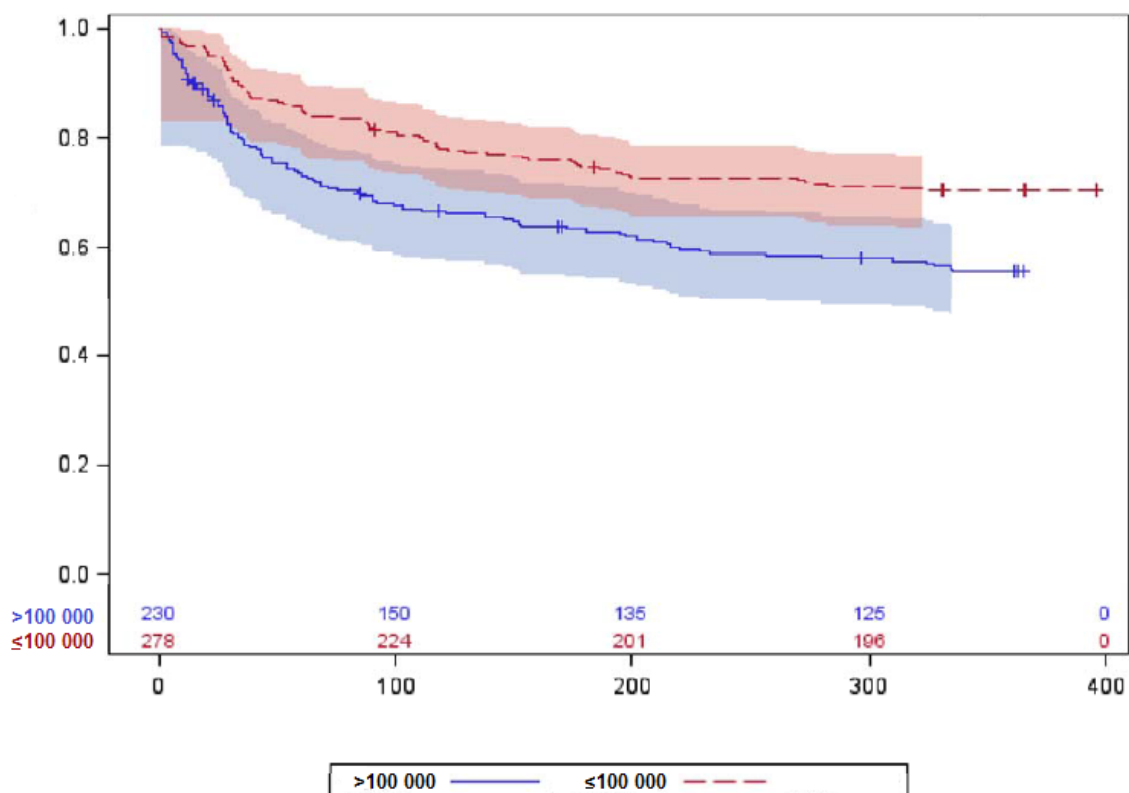
Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja s 95% Hall-Wellner trakama za populaciju kojoj je vjerojatni način zaraze MSM u odnosu na ostale vjerojatne načine zaraze. Na x-osi se nalaze dani i populacija u riziku za promjenu dok je na y-osi postotak populacije koji nije imao promjenu. Kratice: MSM-muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima



Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja s 95% Hall-Wellner trakama po spolu. Na x-osi se nalaze dani i populacija u riziku za promjenu dok je na y-osi postotak populacije koji nije imao promjenu.



Slika 6: Kaplan-Meierova krivulja s 95% Hall-Wellner trakama za populaciju po vrijednostima CD4+ limfocita. Na x-osi se nalaze dani i populacija u riziku za promjenu dok je na y-osi postotak populacije koji nije imao promjenu.



Slika 7: Kaplan-Meierova krivulja s 95% Hall-Wellner trakama za populaciju po vrijednostima početne viremije. Na x-osi se nalaze dani i populacija u riziku za promjenu dok je na y-osi postotak populacije koji nije imao promjenu.

4.1.3 Razlozi promjene

Razlozi promjene prikazani su u Tablici 3

Tablica 3: Razlozi promjene u ispitivanoj populaciji koja je imala promjenu ($n = 181$)

Razlog promjene	Ukupan broj (%)
prijedlog liječnika	70 (38,7)
nuspojava	67 (37,0)
prijedlog pacijenta	27 (14,9)
neuspjeh liječenja	13 (7,2)
interakcija	4 (2,2)

Prekid liječenja je u 18 (72,0% svih prekida bio samoinicijativan prekid pacijenta bez navođenja razloga. U 24% (ukupno 6) slučajeva je to bilo zbog nuspojava.

Od nuspojava koje su bile uzrok promjena najčešće su bile CNS nuspojave, kod 23 ispitanika (34,3% svih slučajeva promjene zbog nuspojava. GI nuspojave su bile

uzrok promjena kod 14 (20,9%), kožne nuspojave kod 10 (14,9%), renalne nuspojave kod 5 (7,5%) hepatotoksičnost kod 2 (3%), a ostale nuspojave kod 13 (19,4%) ispitanika koji su imali promjenu zbog nuspojave. Od lijekova koji su povezani s nuspojavama koje su dovele do promjene, u najviše slučajeva je to bio EFV (30 slučajeva, 44,8%).

4.1.4 Multivarijatna analiza

Multivarijatne analize za ukupno vrijeme praćenja te za prvih 30 dana praćenja i nakon prvih 30 dana praćenja prikazane su u idućim tablicama (Tablica 4, Tablica 5, Tablica 6).

Tablica 4: Multivarijatna analiza za ukupno vrijeme praćenja s prikazanim omjerom hazarda za promjenu, 95% intervalom pouzdanosti (CI) hazarda te pripadajućim *p*-vrijednostima. Varijable kojima je omjer hazarda 1 su referentne varijable. Kratice: ART-antiretroviralna terapija; NRTI-nukleozidni (nukleotidni) inhibitori reverzne transkriptaze; NNRTI-nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI-inhibitori proteaze; II-inhibitori integraze; ABC-abakavir; 3TC-lamivudin; TDF-tenofovir; FTC-emtricitabin; ZDV-zidovudin.

Kategorija	Varijabla	Omjer hazarda	95% CI	<i>p</i>
početna viremija	< 100000	1		
	≥ 100000	1,286	0,905-1,826	0,160
spol	muški	1		
	ženski	1,744	1,012-3,004	0,045
broj CD4+ limfocita	≤ 200/ μ l	1		
	> 200/ μ l	0,599	0,423-0,847	0,004
dana do početka	≤ 14	1		
	> 14	0,879	0,644-1,199	0,414
ART režim	2NRTI+PI	1		
	2NRTI+II	0,546	0,326-0,916	0,022
	2NRTI+NNRTI	0,659	0,459-0,946	0,024
nukleozidna osnova	ZDV3TC	1		
	ABC3TC	0,335	0,220-0,509	<0,001
	TDFFTC	0,339	0,221-0,509	<0,001

Budući da Coxova regresijska analiza počiva na pretpostavci da su hazardi proporcionalni, a analiza proporcionalnosti hazarda za cijelo razdoblje praćenja je pokazala da za cijeli period hazardi nisu proporcionalni za neke varijable (ART režim i nukleozidne osnove) te je zbog toga napravljena analiza za vrijeme prvih 30 dana praćenja te za vrijeme praćenja nakon 30 dana koje je pokazalo bolju proporcionalnost hazarda za varijable.

Tablica 5: Multivarijatna analiza za prvih 30 dana praćenja s prikazanim omjerom hazarda za promjenu, 95% intervalom pouzdanosti (CI) hazarda te pripadajućim *p*-vrijednostima. Varijable kojima je omjer hazarda 1 su referentne varijable. Kratice: ART-antiretroviralna terapija; NRTI-nukleozidni (nukleotidni) inhibitori reverzne transkriptaze; NNRTI-nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI-inhibitori proteaze; II-inhibitori integraze; ABC-abakavir; 3TC-lamivudin; TDF-tenofovir; FTC-emtricitabin; ZDV-zidovudin

Kategorija	Varijabla	Omjer hazarda	95% CI	<i>p</i>
početna viremija	< 100000	1		
	≥ 100000	2,008	1,050-3,839	0,035
spol	muški	1		
	ženski	1,557	0,640-3,786	0,329
broj CD4+ limfocita	> 200/ μ l	1		
	≤ 200/ μ l	1,072	0,596-1,928	0,817
dana do početka	≤ 14	1		
	> 14	1,553	0,858-2,737	0,149
ART režim	2NRTI+II	1		
	2NRTI+PI	1,226	0,485-3,100	0,666
	2NRTI+NNRTI	2,359	0,994-5,603	0,051
nukleozidna osnova	ZDV3TC	1		
	ABC3TC	1,527	0,781-2,987	0,216
	TDFFTC	1,221	0,534-2,792	0,636

Tablica 6: Multivarijatna analiza za vrijeme praćenja nakon prvih 30 dana s prikazanim omjerom hazarda za promjenu, 95% intervalom pouzdanosti (CI) hazarda te pripadajućim *p*-vrijednostima. Varijable kojima je omjer hazarda 1 su referentne varijable. Kratice: ART-antiretroviralna terapija; NRTI-nukleozidni (nukleotidni) inhibitori reverzne transkriptaze; NNRTI-nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze; PI-inhibitori proteaze; II-inhibitori integraze; ABC-abakavir; 3TC-lamivudin; TDF-tenofovir; FTC-emtricitabin; ZDV-zidovudin

Kategorija	Varijabla	Omjer hazarda	95% CI	<i>p</i>
početna viremija	< 100000	1		
	≥ 100000	1,402	0,907-2,167	0,128
spol	muški	1		
	ženski	1,870	0,926-3,775	0,081
broj CD4+ limfocita	≤ 200/μl	1		
	> 200/μl	0,771	0,495-1,203	0,252
dana do početka	≤ 14	1		
	> 14	1,126	0,759-1,669	0,555
ART režim	2NRTI+II	1		
	2NRTI+PI	2,273	1,203-4,293	0,011
	2NRTI+NNRTI	1,142	0,644-2,022	0,650
nukleozidna osnova	ZDV3TC	1		
	ABC3TC	0,283	0,163-0,492	<0,001
	TDFFTC	0,387	0,225-0,666	<0,001

4.2 Rasprava

4.2.1 Interpretacija rezultata

U Hrvatskoj je u razdoblju 2012.-2016. promjenu početnog antiretrovirusnog liječenja u prvoj godini liječenja imalo 35,6% ispitanika, što se nalazi je u skladu s dostupnom literaturom (Lee i sur., 2014.; Davidson i sur., 2010.; Di Biagio i sur., 2016.; Moniz i sur., 2014.; Rappold i sur., 2014.; Bandeira i sur., 2017.; Eaton i sur., 2017.; Kim i sur., 2015.). Prevladavaju zamjene liječenja, a glavni razlog promjene lijekova je prijedlog liječnika (38,7%) nakon čega slijede nuspojave (37%) što pokazuje manju stopu promjene zbog nuspojava (Davidson i sur., 2010.; Moniz i sur., 2014.; Kim i sur., 2015.), međutim značajno veću zbog odluke liječnika (Rappold i sur., 2014.; Kušić i sur., 2016.). Potencijalni razlog toliko učestalih promjena na prijedlog liječnika je promjena smjernica i dolazak novih oblika lijekova koji zahtijevaju rjeđe doziranje, manji broj tableta i time osiguravaju bolju adherenciju (McCoy i sur., 2017.). Mogući uzroci su i cijena lijekova te pojava generičkih lijekova, kao i nestašice lijekova. Također su u kategoriju prijedlog liječnika uključeni i slučajevi promjene zbog koinfekcije HBV ili HCV te potrebom za pojačanjem terapije (npr. zbog bolje penetracije određenog lijeka u CSF), kao i promjena lijeka kako bi se izbjegle potencijalne nuspojave.

Od faktora povezanih s promjenom, dob, vjerojatni način zaraze i mjesto stanovanja nisu imali statistički značajnog utjecaja na veću vjerojatnost promjene. U multivarijatnoj analizi po faktorima za koje se pokazala statistički značajna povezanost s promjenom pokazalo se da vrijeme od dijagnoze do početka liječenja također ne pokazuje statističku značajnu povezanost s promjenom liječenja. Početna viremija pokazuje povezanost s učestalošću promjene samo u modelu prvih 30 dana praćenja, dok se za spol i početan broj CD4+ limfocita povezanost vidi samo za ukupan model, međutim za spol je pokazana neproporcionalnost hazarda u modelu prvih 30 dana praćenja.

Glavni razlog za razvoj modela u prvih 30 dana praćenja (Tablica 5) i modela nakon prvih 30 dana praćenja (Tablica 6) bila je neproporcionalnost hazarda u modelu ukupnog praćenja kod kategorija ART režima i nukleozidnih osnova. U ukupnom modelu jedino je za II pokazan povoljna proporcionalnost hazarda te je za II pokazana manja vjerojatnost promjene (omjer hazarda u odnosu na PI 0,546 95% CI 0,326-

0,916, *p*-vrijednost 0,022). U modelu prvih 30 dana praćenja najveća povezanost, iako ne statistički značajna je pokazana za režime koji sadrže NNRTI (omjer hazarda u odnosu na II 2,359 95% CI 0,994-5,603, *p*-vrijednost 0,051).

U razdoblju nakon prvih 30 dana praćenja ART režimi koji sadrže PI imali su veći rizik promjene u odnosu na režime koji sadrže II (omjer hazarda 2,273, 95% CI 1,203-4,293, *p*-vrijednost 0,011). Međutim statistički najjači utjecaj na vjerojatnost promjene pokazao se za utjecaj nukleozidne osnove ZDV3TC (za obje druge promatrane nukleozidne osnove značajno manja vjerojatnost promjene kao što je vidljivo u tablici koja je već s modelom nakon 30 dana uz *p*-vrijednosti $< 0,001$) na što su ukazala i druga istraživanja (Tesson i sur., 2016.).

Podaci o tome da su II početna terapija s manje promjena već su poznati (Davy-Mendez i sur., 2017.; Lee i sur., 2014.) te ovo istraživanje dodatno potvrđuje njihov značaj u liječenju HIV infekcije. Povećani rizik od promjene povezan s režimima koji sadrže NNRTI su potencijalno vezani s nuspojavama koje uzrokuje EFV koje se najčešće javljaju u prvih mjesec dana uzimanja, a pokazano je da režimi bazirani na EFV (koji je bio najčešće korišteni NNRTI u ovom istraživanju) imaju veći rizik promjene od režima baziranih na II (Kryst i sur., 2015.).

S obzirom na to da je nukleozidna osnova koja sadrži ZDV3TC najznačajnije povezana s vjerojatnošću promjene ne čini se kao primjerena nukleozidna osnova za početnu terapiju, što potvrđuju i novije smjernice koje više ne navode ZDV među preferiranim početnim režimima (www.eacsociety.org). Također, iste smjernice više ne navode ni EFV kao dio preferiranih početnih ART režima.

S obzirom na nedostatak podataka o drugim faktorima koji bi mogli utjecati na vjerojatnost promjene i novije smjernice za propisivanje početne antiretroviralne terapije potrebno je dodatno istražiti promjene početnog antiretrovirusnog liječenja u osoba zaraženih HIV-om u Hrvatskoj, a ta istraživanja bi trebala detaljnije promotriti koji su točno lijekovi povezani s većim rizikom promjene te utjecaj komorbiditeta na rizik promjene. Također bi bilo potrebno dulje vrijeme praćenja kako bi se u obzir uzelo više promjena te bi bilo potrebno istražiti jesu li početni ART režimi u skladu s preporučenim početnim ART režimima koje propisuju smjernice.

4.2.2 Prednosti i nedostatci istraživanja

Nedostatak istraživanja je činjenica da podaci o razlogu promjene nisu bili provjereni uvidom u povijest bolesti, a u bazi je korišten slobodni upis. Također se zbog pojednostavljenja istraživanja nisu u obzir uzeti neki faktori koji su mogli utjecati kao što su komorbiditeti. Uz to, kod navođenja razloga promjene, odabran je samo jedan razlog iako ih je u nekim slučajevima bilo navedeno više. Nedostatak je i to što je vrijeme praćenja samo godinu dana te zbog toga nisu uključene sve potencijalne promjene ART, nego samo one koje su se dogodile u prvoj godini. Nedostatak je i što su terapijski režimi promatrani kao cjelina i nije napravljena analiza komponente koja se promijenila te nije napravljena analiza koja bi u obzir uzela pojedinačne kombinacije lijekova kako bi se vidio jasniji utjecaj nukleozidne osnove i trećeg lijeka. Nedostatak je i vremenski odmak od perioda praćenja za vrijeme kojega se mijenja klinička praksa i smjernice te zbog toga se preferirani početni režimi mijenjaju te rezultati dobiveni ovim istraživanjem nisu nužno primjenjivi na sadašnje stanje.

Prednost istraživanja je što je njime uključena reprezentativna populacija svih ispitanika koji su započeli liječenje u praćenom razdoblju, a ispunili su uključne i nisu ispunili isključne kriterije. Značaj je da su u njemu uključeni i II za koje, kao nove lijekove, nema mnogo podataka o promjenama u stvarnoj kliničkoj upotrebi. Uz to, ovo je prvo istraživanje te vrste u Hrvatskoj (u prijašnjem istraživanju u kojem su istraživane promjene ART u Hrvatskoj promatrane su samo promjene zbog toksičnosti lijekova) te će pružiti vrijedan uvid u trendove promjene početne kombinacije lijekova te potencijalno imati utjecaja na propisivačku praksu.

5 Zaključci

Istraživanje je pokazalo da dob, mjesto stanovanja, vjerojatni način zaraze i početak primjene unutar 14 dana od dijagnoze ne pokazuju povezanost s većim rizikom od promjene.

Od preostalih faktora, najveći utjecaj na rizik promjene pokazuju ART režimi koji kao nukleozidnu osnovu imaju ZDV3TC. ART režimi koji sadrže II pokazuju najmanji rizik promjene u usporedbi s drugim režimima. Međutim zbog promjena smjernica koje više ne sadrže ZDV kao dio preporučenih početnih režima značaj tog pronalaska je nepoznat. Također, rezultati favoriziraju režime koji sadrže II koji se nalaze u preporučenim početnim režimima koje propisuju smjernice.

Potrebno je još istraživanja na ovu temu koja bi u obzir uzela više faktora kao što su komorbiditeti te bi bilo potrebno istražiti jesu li početni ART režimi koji se propisuju u Hrvatskoj u skladu s preporučenim početnim režimima koje propisuju smjernice.

6 Literatura

Bandeira A, Elias D, Cavalcante M, Lima, D, Távora L. Antiretroviral changes during the first year of therapy. *Rev Assoc Med Bras*, 2017, 63(7), 606-612.

Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb, Medicinska naklada, 2018

Blanco J, Whitlock G, Milinkovic A, Moyle G. HIV integrase inhibitors: a new era in the treatment of HIV. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(9), 1313-1324.

Brunton L. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Professional, 2006, str. 1273-1280.

Capetti A, Rizzardini G. Cobicistat: a new opportunity in the treatment of HIV disease?. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(9), 1289-1298.

Davidson I, Beardsell H, Smith, B, Mandalia S, Bower M, Gazzard B, Nelson M, Stebbing J. The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: The SWITCH study. *Antiviral Res*, 86(2), 2010, 227-229.

Davy-Mendez T, Eron J, Zakharova O, Wohl D, Napravnik S. Increased Persistence of Initial Treatment for HIV Infection With Modern Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 76(2), 2017, 111-115.

Di Biagio A, Cozzi-Lepri A, Prinapori R, Angarano G, Gori A, Quirino T, De Luca A, Costantini A, Mussini C, Rizzardini G, Castagna A, Antinori A, d'Arminio Monforte A. Discontinuation of Initial Antiretroviral Therapy in Clinical Practice. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 71(3), 263-271.

EACS Guidelines Version 9.0, 2017., www.eacsociety.org, pristupljeno 30.8.2018.

Eaton E, Tamhane A, Davy-Mendez T, Mathews W, Moore R, Saag M, Mugavero M. Trends in ART Prescription, Durability and Modification. *AIDS*, 2017, 1.

Epidemiologija HIV infekcije i AIDS-a u Hrvatskoj, 2017., www.hzjz.hr, pristupljeno 7.8.2018.

Katzung B, Masters S, Trevor A. Basic & clinical pharmacology. New York: McGraw-Hill Medical, 2012, str. 869-882.

Kim M, Kim S, Chang H, Kim Y, Jin S, Jung H, Park J, Kim S, Lee J. Comparison of Antiretroviral Regimens: Adverse Effects and Tolerability Failure that Cause Regimen Switching. *Infect Chemother*, 2015, 47(4), 231.

Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-Based Regimens in Antiretroviral-Naive HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 2015, 10(5), e0124279.

Kudesia G, Wreghitt T. Clinical and Diagnostic Virology. Leiden: Cambridge University Press, 2009, str. 57-58.

Kušić J, Mladenović M, Dimitrijević B, Aleksić, B, Zec S, Jevtović D, Dragović Lukić G. Treatment outcomes of first-line antiretroviral therapy in HIV-1-positive patients in Serbia. *J Virus Erad*, 2016, 2(1), 32–35.

Lee F, Amin J, Carr A. Efficacy of Initial Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of 114 Studies with up to 144 Weeks' Follow-Up. *PLoS One*, 2014, 9(5), e97482.

Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, Sharma S, Avihingsanon A, Cooper DA, Fätkenheuer G, Llibre JM, Molina JM, Munderi P, Schechter M, Wood R, Klingman KL, Collins S, Lane HC, Phillips AN, Neaton JD, INSIGHT START study group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med*, 2015, 373(9), 795-807.

Marra C, Zhao Y, Clifford D, Letendre S, Evans S, Henry K, Ellis R, Rodriguez B, Coombs R, Schifitto G, McArthur J, Robertson K. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS*, 2009, 23(11), 1359-1366.

McCance K, Huether S. Pathophysiology. Maryland Heights: Mosby, 2010, str. 318-325.

McCoy C, Badowski M, Sherman E, Crutchley R, Smith E, Chastain D. Strength in Amalgamation: Newer Combination Agents for HIV and Implications for Practice. *Pharmacotherapy*, 2017, 38(1), 86-107.

Mihanović MP, Haque NS, Rutherford GW, Zekan Š, Begovac J. Toxicity-related antiretroviral drug treatment modifications in individuals starting therapy: A cohort analysis of time patterns, sex, and other risk factors. *Med Sci Monit*, 2013, 19, 483–492.

Moniz P, Alçada F, Peres S, Borges F, Baptista T, Claudia Miranda A, Antunes I, Aldir I, Ventura F, Nina J, Mansinho K. Durability of first antiretroviral treatment in HIV

chronically infected patients: why change and what are the outcomes?. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17, 19797.

Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, Cheng A, Charlebois E, Grant RM, Osmond DH. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2004, 18(1), 81–88.

Rappold M, Rieger A, Steuer A, Geit M, Sarcletti M, Haas B, Taylor N, Kanatschnig M, Leierer G, Ledergerber B, Zangerle R. Treatment modification in HIV-Infected individuals starting antiretroviral therapy between 2011 and 2014. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17, 19768.

Rockstroh J, DeJesus E, Lennox J, Yazdanpanah Y, Saag M, Wan H, Rodgers A, Walker M, Miller M, DiNubile M, Nguyen B, Teppler H, Leavitt R, Sklar P. Durable Efficacy and Safety of Raltegravir Versus Efavirenz When Combined With Tenofovir/Emtricitabine in Treatment-Naive HIV-1–Infected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(1), 77-85.

Schafer JJ, Short WR. Rilpivirine, a novel non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor for the management of HIV-1 infection. *Antivir Ther*, 2012, 17(8), 1495–1502.

Tesson T, Blot M, Fillion A, Djerad H, Cagnon-Chapalain J, Creuwels A, Waldner A, Duong M, Buisson M, Mahy S, Chavanet P, Piroth L. Duration of first-line antiretroviral therapy in HIV-infected treatment-naive patients in routine practice. *Antivir Ther*, 2016, 21(8), 715-724.

Van den Eynde E, Podzamczar D. Switch strategies in antiretroviral therapy regimens. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2014, 12(9), 1055-1074.

7 Sažetak/Summary

7.1 Sažetak

HIV infekcija je neizlječiva bolest koja ako se ne liječi dovodi do AIDS-a i smrti od neke oportunističke bolesti. Antiretroviralni lijekovi sprečavaju replikaciju virusa i na taj način sprečavaju progresiju bolesti. Zbog brzog razvoja rezistencije na lijekove kada se koriste u monoterapiji, najčešće se koriste režimi s tri lijeka: 2 NRTI koji čine nukleozidnu osnovu i NNRTI ili PI ili II. Cilj ovog istraživanja bilo je pokazati postoje li razlike u učestalosti i razlozima promjena početnog antiretrovirusnog liječenja u odnosu na sociodemografske (dob, spol, mjesto stanovanja, vjerojatni način zaraze) i čimbenike koji pokazuju uznapredovalost infekcije (početna viremija, broj CD4+ limfocita i prisutstvo AIDS-a) te početni ART režim i nukleozidnu osnovu kod osoba koje su počele s liječenjem u razdoblju između 2012. i 2016. u Hrvatskoj. Promatrani ishodi su bili promjena ART-a koja je definirana kao zamjena lijekova ili prekid liječenja. Vrijeme praćenja je bilo godina nakon početka liječenja ili do promjene. Od 508 ispitanika promjenu je imalo njih 181 (35,6%). Statistička analiza je uključivala analizu doživljenja i Coxovu regresiju s modelima za ukupno vrijeme praćenja, prvih 30 dana i vremenom praćenja nakon prvih 30 dana. Rezultati su pokazali da ART režimi koji sadrže II imaju manju vjerojatnost promjene u odnosu na druge režime. Najznačajnija povezanost s rizikom promjene nakon prvih 30 dana praćenja je za nukleozidnu osnovu koja sadrži ZDV3TC ($p < 0,001$). Takvi rezultati idu u prilog novim smjernicama koje preporučaju režime s II kao početne režime i više ne preporučaju ZDV za početnu terapiju.

7.2 Summary

HIV infection is a disease that can not be eradicated which, if left untreated, leads to AIDS and death from an opportunistic infection. Antiretroviral drugs stop viral replication thus preventing disease progression. Due to the fast emergence of drug resistance if used in monotherapy, regimes containing three drugs are most common. Two drugs in the regime are NRTI, which make the nucleoside backbone, and the other is either NNRTI, PI, or II. The aim of this research was to determine if there are differences in frequency and reasons for change of the first line antiretroviral therapy taking into consideration sociodemographic factors (age, sex, residence, probable route of transmission), factors that indicate severity of the disease (viral load, CD4 cell count, AIDS), and the ART combination and nucleoside backbone. The studied population is treatment naive patients who started ART between 2012 and 2016 in Croatia. The main outcome was ART change which was defined as either switch or discontinuation with the follow-up period being 1 year after the start of ART or until the first change. Out of 508 subjects 181 (36.5%) of them had a change in initial ART. Statistical analysis included survival analysis, and Cox regression with models for the whole time of follow-up, the first 30 days of follow-up, and all days past the first 30. The results show that ART regimes containing II had less risk of change compared to other regimes. The most significant correlation with the risk of change was found for regimes that contained ZDV3TC as a nucleoside backbone ($p < 0.001$). These results support new guidelines that recommend II based regimes as first line therapy and no longer recommend ZDV as a part of the initial ART.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Klinička farmacija s farmakoterapijom
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

PROMJENA POČETNOG ANTIRETROVIRUSNOG LIJEČENJA U OSOBA ZARAŽENIH HIV-OM LIJEČENIH U HRVATSKOJ U RAZDOBLJU OD 2012. DO 2016.

Adam Galkovski

SAŽETAK

HIV infekcija je neizlječiva bolest koja ako se ne liječi dovodi do AIDS-a i smrti od neke oportunističke bolesti. Antiretroviralni lijekovi sprečavaju replikaciju virusa i na taj način sprečavaju progresiju bolesti. Zbog brzog razvoja rezistencije na lijekove kada se koriste u monoterapiji, najčešće se koriste režimi s tri lijeka: 2 NRTI koji čine nukleozidnu osnovu i NNRTI ili PI ili IL. Cilj ovog istraživanja bilo je pokazati postoje li razlike u učestalosti i razlozima promjena početnog antiretrovirusnog liječenja u odnosu na sociodemografske (dob, spol, mjesto stanovanja, vjerojatni način zaraze) i čimbenike koji pokazuju uznapredovalost infekcije (početna viremija, broj CD4+ limfocita i prisutstvo AIDS-a) te početni ART režim i nukleozidnu osnovu kod osoba koje su počele s liječenjem u razdoblju između 2012. i 2016. u Hrvatskoj. Promatrani ishodi su bili promjena ART-a koja je definirana kao zamjena lijekova ili prekid liječenja. Vrijeme praćenja je bilo godina nakon početka liječenja ili do promjene. Od 508 ispitanika promjenu je imalo njih 181 (35,6%). Statistička analiza je uključivala analizu doživljenja i Coxovu regresiju s modelima za ukupno vrijeme praćenja, prvih 30 dana i vremenom praćenja nakon prvih 30 dana. Rezultati su pokazali da ART režimi koji sadrže II imaju manju vjerojatnost promjene u odnosu na druge režime. Najznačajnija povezanost s rizikom promjene nakon prvih 30 dana praćenja je za nukleozidnu osnovu koja sadrži ZDV3TC ($p < 0,001$). Takvi rezultati idu u prilog novim smjernicama koje preporučaju režime s II kao početne režime i više ne preporučaju ZDV za početnu terapiju.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 40 stranica, 7 grafičkih prikaza, 6 tablica i 29 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: HIV/AIDS, antiretrovirusni lijekovi, ART promjene, inhibitori integraze, zidovudin

Mentor: **dr. sc. Josip Begovac**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Medicinskog fakulteta

Ocjenjivači: **dr. sc. Josip Begovac**, redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Medicinskog fakulteta

dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

dr. sc. Lidija Bach Rojecky, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta

Rad prihvaćen: rujan 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Clinical Pharmacy with Pharmacotherapy
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

INITIAL ANTIRETROVIRAL THERAPY CHANGE IN HIV POSITIVE INDIVIDUALS TRATED IN CROATIA BETWEEN 2012 AND 2016

Adam Galkovski

SUMMARY

HIV infection is a disease that can not be eradicated which, if left untreated, leads to AIDS and death from an opportunistic infection. Antiretroviral drugs stop viral replication thus preventing disease progression. Due to the fast emergence of drug resistance if used in monotherapy, regimes containing three drugs are most common. Two drugs in the regime are NRTI, which make the nucleoside backbone, and the other is either NNRTI, PI, or II. The aim of this research was to determine if there are differences in frequency and reasons for change of the first line antiretroviral therapy taking into consideration sociodemographic factors (age, sex, residence, probable route of transmission), factors that indicate severity of the disease (viral load, CD4 cell count, AIDS), and the ART combination and nucleoside backbone. The studied population is treatment naive patients who started ART between 2012 and 2016 in Croatia. The main outcome was ART change which was defined as either switch or discontinuation with the follow-up period being 1 year after the start of ART or until the first change. Out of 508 subjects 181 (36.5%) of them had a change in initial ART. Statistical analysis included survival analysis, and Cox regression with models for the whole time of follow-up, the first 30 days of follow-up, and all days past the first 30. The results show that ART regimes containing II had less risk of change compared to other regimes. The most significant correlation with the risk of change was found for regimes that contained ZDV3TC as a nucleoside backbone ($p < 0.001$). These results support new guidelines that recommend II based regimes as first line therapy and no longer recommend ZDV as a part of the initial ART.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 40 pages, 7 figures, 6 tables and 29 references. Original is in Croatian language.

Key words: HIV/AIDS, ART switch, ART change, Integrase inhibitors, Zidovudine

Mentor: **Josip Begovac, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Medicine

Reviewers: **Josip Begovac, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Medicine

Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D. Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Lidija Bach Rojecky, Ph.D. Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Thesis accepted: September 2018.